

REMARKS/ARGUMENTS

Claims 1 – 26 are currently pending in the application. New claims 23 through 26 are added by this Amendment. Claim 1 has been amended to add Markush group language. No new matter has been added.

In accordance with the Examiner's suggestion in the Office Action, the Abstract has been amended so that its length is consistent with guidelines.

Applicants note that one of the documents on the Information Disclosure Statement, Japanese Patent Application JP 2002-535475, was crossed out by the Examiner, with a note that no copy was provided. However, there is a copy of this reference in the record, under a first page of its corresponding English-language WO publication, WO 00/44846. For the Examiner's convenience, Applicants are submitting another copy of JP 2002-535475, along with a computer translation of the application from the Japanese Patent Office web site, and the first page (with Abstract) of the corresponding English-language WO publication.

Claims 8 – 18 and 20 are provisionally rejected for non-statutory obviousness-type double patenting over claims 1 – 8 of co-pending U.S. Patent Application No. 10/585,168. To address this provisional rejection, in the event that any of claims 8 – 18 and 20 of this application are allowed, Applicants will file a terminal disclaimer in the

later-allowed application or amend the claims in the later-allowed application to obviate the grounds for obviousness-type double patenting.

Likewise, claims 8 – 15, 17, 18 and 20 are provisionally rejected for non-statutory obviousness-type double patenting over claims 1 – 3, 7 and 8 of co-pending U.S. Patent Application No. 11/792,265. To address this provisional rejection, in the event that any of claims 8 – 15, 17, 18 and 20 of this application are allowed, Applicants will file a terminal disclaimer in the later-allowed application or amend the claims in the later-allowed application to obviate the grounds for obviousness-type double patenting.

Claims 1, 2, 7 – 9, 13 – 18 and 20 – 22 are rejected under 35 U.S.C. §112, 2nd paragraph, as indefinite, as Markush group language was not present. Accordingly, independent claim 1 has been amended to include Markush group language. Therefore, Applicants respectfully request reconsideration and withdrawal of the §112, 2nd paragraph rejections to claims 1, 2, 7 – 9, 13 – 18 and 20 – 22.

Claims 1 – 5 and 7 are rejected under 35 U.S.C. §102(b) as anticipated by U.S. Patent No. 5,435,879, to Knutson, et al. (hereinafter, “Knutson”).

Independent claim 1 recites a nonaqueous pressure-sensitive adhesive for a medicinal tape preparation for percutaneous absorption. The adhesive comprises a copolymer obtained by copolymerization of a (meth)acrylic monomer having an acetoacetyl group in the molecule and one or more monomers selected from the group

consisting of other (meth)acrylic monomers with no acetoacetyl group and copolymerizable vinyl monomers.

Knutson discloses pressure-sensitive adhesives (PSAs) that are used in adhesive tapes that attach to other substrates by pressure alone. More particularly, Knutson discloses PSAs made of a copolymer comprising acetoacetoxymethyl methacrylate (hereinafter, "AAEMA"). However, Knutson fails to disclose such adhesive in a "medicinal tape preparation for percutaneous absorption," as required in claim 1. A medicinal tape preparation containing AAEMA was not known before this invention. In order for the polymer to be used as an adhesive in a medicinal tape, it would have to satisfy various conditions, such as: (1) a medicament must be dissolved in the polymer at a suitable concentration; (2) the medicament must be released from the polymer to the user's skin; (3) the polymer should have no irritation to the skin; and (4) the polymer must have suitable adhesive strength and cohesive strength. Furthermore, a polymer for a medicinal tape must have compatibility with oily substances such as drug-dissolving agents, percutaneous absorption accelerators, and plasticizers, which are often combined.

By contrast, Knutson discloses the uses of the pressure-sensitive adhesive as follows:

"The pressure sensitive adhesives can be applied to any backing which it is desired to adhere to another surface or article. Illustrative backings include flexible and rigid, natural and synthetic materials such as plastics, elastomers, solid metals and foils, ceramics (tiles, glass, etc.), wood, papers and cardboard, leather materials, etc. of essentially any form including films, solid articles, woven and non-woven textile materials, etc. Illustrative uses of such articles include wall coverings

(paper, fabrics, films, etc.), upholstery items, construction roofing and siding materials, tapes of all varieties (including those having backings comprised of woven or non-woven fabrics, paper, polymeric films, metal foils, foams, etc., including double faced tapes and so called transfer tapes), packaging, floor and wall tile and other floor and wall coverings, paneling, etc.” (col. 13, lines 14 – 29).

However, Knutson fails to disclose a copolymer suitable for a medicinal tape, which usually contains oily substances such as drug-dissolving agents, percutaneous absorption accelerators, and plasticizers. To underscore these difference, there would be no need to admix oily substances to adhere to any of the materials disclosed by Knutson, such as plastics, wood, metals, ceramics, and the like.

It was newly-disclosed in the present application that a copolymer of (meth)acrylic monomer having an acetoacetyl group in the molecule (like AAEMA) with other (meth)acrylic monomers with no acetoacetyl group and copolymerizable vinyl monomer is suitable for medicinal use because it satisfies the above-mentioned various conditions necessary for the adhesive of medicinal tape. Knutson fails to disclose or suggest a polymer having good adhesiveness to human skin and good release profile for the drug that is to be absorbed percutaneously. Furthermore, an adhesive for medicinal tape should not cause irritation to skin and can be peeled off without hurting the user, yet maintain good adhesion before peeling. By contrast, the present application provides several specific test examples of copolymers exhibiting such characteristics: for instance, in test example 1 of the present application, compatibility with oily substances, adhesive strength and cohesive strength were tested; in test example 2, drug release from adhesive

to swine skin was tested; in test example 3, skin permeability for a hairless mouse was tested; and in test example 4, cumulative skin irritation was tested.

Knutson discloses tests of shear strength, peel adhesion, and loop tack using stainless steel panel and stainless steel test plates. However, such test methods are totally different from those in the present application, because adhesive strength and cohesive strength were measured by human fingertip for comparison with other products in the present application. Knutson's tests, on the other hand, measured mechanical strength and so fail to provide any suggestion whether the polymer adhesive could be an adhesive for a medicament.

Moreover, in the case of the present application, the surface on which the adhesive is to be applied is "live" skin having an uneven surface, while Knutson discloses applying to flat metal plates, plastics, and the like.

Therefore, Knutson fails to disclose, or even suggest, a polymer that is a "pressure-sensitive adhesive for a medicinal tape preparation for percutaneous absorption," as in independent claim 1.

In addition, as to dependent claims 2 – 5 and 7, Knutson fails to disclose or suggest a "pressure-sensitive adhesive for a medicinal tape preparation for percutaneous absorption for at least the same reasons as provided for independent claim 1.

Accordingly, Applicants respectfully request reconsideration and withdrawal of the §102(b) rejection to claims 1 – 5 and 7.

Claims 1 – 5, 7 – 18, and 20 – 22 are rejected under 35 U.S.C. §103(a) as obvious over U.S. Patent No. 4,751,087 to Wick (hereinafter, “Wick”) in view of Knutson.

The pertinent parts of claim 1 are described above.

Independent claim 8 recites, in part, a medicinal tape preparation for percutaneous absorption comprising (a) a support, (b) a pressure-sensitive adhesive layer containing a drug and a nonaqueous pressure-sensitive adhesive and (c) a release film laminated in that order. The pressure-sensitive adhesive layer is formed by coating a support or release film with a nonaqueous pressure-sensitive adhesive comprising a copolymer obtained by copolymerization of a (meth)acrylic monomer having an acetoacetyl group in the molecule and one or more monomers from among other (meth)acrylic monomers with no acetoacetyl group and copolymerizable vinyl monomers, in a nonaqueous solvent, together with a drug, and heating to dryness.

Independent claim 21 recites, in part, a process for production of a medicinal tape preparation for percutaneous absorption comprising (a) a support, (b) a pressure-sensitive adhesive layer containing a drug and a nonaqueous pressure-sensitive adhesive and (c) a release film laminated in that order. The process is characterized by coating the surface of a release film or support with a nonaqueous pressure-sensitive adhesive comprising a

copolymer obtained by copolymerization of a (meth)acrylic monomer having an acetoacetyl group in the molecule and one or more monomers from among other (meth)acrylic monomers with no acetoacetyl group and copolymerizable vinyl monomers, in a nonaqueous solvent, with a drug and if necessary with a plasticizer, heating to dryness to form a pressure-sensitive adhesive layer, and then laminating a release film or support thereon and cutting it to a desired size.

Wick discloses a pressure-sensitive adhesive tape for delivering the heart medication nitroglycerin to the skin that has a flexible backing with a pressure-sensitive acrylic adhesive copolymer layer with nitroglycerin. However, Wick completely fails to suggest an adhesive made of a "copolymer obtained by copolymerization of a (meth)acrylic monomer having an acetoacetyl group in the molecule and one or more monomers selected from the group consisting of other (meth)acrylic monomers with no acetoacetyl group and copolymerizable vinyl monomers," as required in claim 1. The combination of monomers in the claims – monomers *with* an acetoacetyl group and other monomers *without* an acetoacetyl group – is critical for performance of the adhesive as a medicinal tape preparation for percutaneous absorption, as illustrated in the present application:

"...By adjusting the amount of acetoacetyl group-containing (meth)acrylic monomer in the starting material, it is possible to alter the degree of self-crosslinking of the pressure-sensitive adhesive. It was discovered that, as a result, it is possible to adjust the content of lipophilic oily substances such as plasticizers, percutaneous absorption accelerators, drug dissolving agents and the like in the pressure-sensitive adhesive layer, and that by modifying the content ratio of the pressure-sensitive adhesive and the

plasticizer or percutaneous absorption accelerator it is possible to produce suitable adhesion and cohesive strength and obtain a stable tape preparation for percutaneous absorption." (page 7, lines 14 – 26).

As acknowledged in the Office Action, Wick failed to disclose use of an adhesive polymer comprising AAEMA and 2-ethylhexyl acrylate, or the specific temperature at which the polymer is dried. However, beyond these points, Wick entirely missed disclosure of a combination of monomers that form a copolymer in the adhesive used in a medicinal tape, as in claims 1, 8, and 21.

Knutson, which is described above, is unable to supplement these deficiencies in Wick. Knutson fails to disclose or suggest a copolymer used for a medicinal tape for percutaneous absorption, or even to teach such copolymer adhesive having suitable properties for a medicinal tape, such as adhesiveness to human skin (rather than adhesion to wood, plastics, metals, etc., disclosed by Knutson), drug release capability from the adhesive, and capability to contain oily substances such as a drug-dissolving agent, percutaneous absorption accelerator, and plasticizer, often in combination. Thus, absent hindsight, a person of ordinary skill in the art would not have combined Wick with Knutson so as to derive the features in a medicinal tape in independent claims 1, 8 and 21.

In addition, the combination of Wick and Knutson fail to disclose or teach the features in dependent claims 2 – 5, 7, 9 – 18, 20 and 22, for the same reasons as in the independent claims.

Thus, the combination of Wick and Knutson fail to disclose or suggest all features in claims 1 – 5, 7 – 18, and 20 – 22. Applicants respectfully request reconsideration and withdrawal of the §103(a) rejections over Wick and Knutson for claims 1 – 5, 7 – 18, and 20 – 22.

In addition, Applicants submit that new claims 23 – 26 are not anticipated or obvious over the cited art, for the same reasons as provided for claims 1 – 22 above.

Accordingly, Applicants submit that claims 1 – 26 are patentable over the cited art, and respectfully request their passage to allowance.

Respectfully submitted,

1/9/09
Date


Paul D. Greeley
Reg. No. 31,019
Attorney for Applicants
Ohlandt Greeley Ruggiero & Perle, LLP
One Landmark Square, 10th Floor
Stamford, CT 06901-2682
Tel: (203) 327-4500
Fax: (203) 327-6401

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2002-535475

(P2002-535475A)

(43)公表日 平成14年10月22日 (2002.10.22)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト(参考)
C 0 9 J 201/00		C 0 9 J 201/00	4 C 0 7 6
A 6 1 F 13/02	3 1 0	A 6 1 F 13/02	3 1 0 J 4 J 0 0 4
A 6 1 K 9/70	4 0 1	A 6 1 K 9/70	4 0 1 4 J 0 2 6
C 0 8 F 220/18		C 0 8 F 220/18	4 J 0 4 0
220/58		220/58	4 J 1 0 0

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2000-596094(P2000-596094)
(86) (22)出願日	平成12年1月31日 (2000.1.31)
(85)翻訳文提出日	平成13年7月30日 (2001.7.30)
(86)国際出願番号	P C T / G B 0 0 / 0 0 2 7 3
(87)国際公開番号	W O 0 0 / 4 4 8 4 6
(87)国際公開日	平成12年8月3日 (2000.8.3)
(31)優先権主張番号	9 9 0 2 0 6 3 . 8
(32)優先日	平成11年1月29日 (1999.1.29)
(33)優先権主張国	イギリス (G B)
(31)優先権主張番号	9 9 2 7 9 2 2 . 6
(32)優先日	平成11年11月25日 (1999.11.25)
(33)優先権主張国	イギリス (G B)

(71)出願人	ストラカン・リミテッド イギリス国バーミューダ・ハミルトン・H M11・チャーチ・ストリート・22
(72)発明者	神山 文男 京都府大山崎町円明寺脇山1丁目283番
(74)代理人	弁理士 志賀 正武 (外7名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 接着剤

(57)【要約】

本発明の接着剤は、接着性ポリマーとそのための可塑剤を含む、生体接着剤としての使用に適した、架橋されている接着性物質において、該接着剤はポリアミン架橋剤により架橋されているケトン基を含むことを特徴とする接着性物質である。可塑剤は接着剤の17%と200%W/Wの間を構成する。そのような接着剤は、良好な粘着性を有し、皮膚刺激が少ない。また、本発明の接着剤の製造方法は、実質的にエノール化しないケトン基を含む接着性物質を調製する工程、前記物質にそのための適当な可塑剤を配合する工程、及び同時に、又はその後に、さらにポリアミン架橋剤を配合する工程、及び混合して、完全に架橋反応させる工程を含むものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 接着性ポリマーとそのための可塑剤を含む、生体接着剤としての使用に適した、架橋されている接着性物質において、該接着剤はポリアミン架橋剤により架橋されているケトン基を含むことを特徴とする接着性物質。

【請求項2】 架橋されたケトン基が、架橋前に、実質的にエノール化の傾向を有していない請求項1記載の接着剤。

【請求項3】 架橋前に、ケト型が、エノール型よりも少なくとも100倍安定である、請求項1又は2記載の接着剤。

【請求項4】 架橋前に、ケト型が、エノール型よりも少なくとも104倍安定である、請求項1又は2記載の接着剤。

【請求項5】 架橋前に、ケト型が、エノール型よりも少なくとも106倍安定である、請求項1又は2記載の接着剤。

【請求項6】 アクリル酸ブロックコポリマーである請求項1乃至5のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項7】 アクリル酸アルキル及び/又はメタクリル酸アルキルモノマー残基を含む請求項1乃至6のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項8】 アクリル酸n-ブチル、メタクリル酸n-ブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸2-エチルブチル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、メタクリル酸デシル、アクリル酸ドデシル、メタクリル酸ドデシル、アクリル酸トリデシル、又はメタクリル酸トリデシルモノマー残基又はそれらの混合物を含む請求項7記載の接着剤。

【請求項9】 極性モノマーの残基をさらに含む請求項1乃至8のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項10】 前記極性モノマーが、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、ビニルピロリドン、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリロニトリル、ジアセトンアクリルアミド、ビニルアセート、又はそれらの混合物である請求項9記載の接着剤。

【請求項11】 1以上のケトン基が、脂肪族、オレフィン性不飽和ケト

モノマー残基から提供される請求項1乃至10のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項12】 前記残基が、ケト基を含む脂肪族一塩基酸又は二塩基酸のビニルエステル又はアリルエステルの残基である請求項11記載の接着剤。

【請求項13】 アクリル酸ブチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、及びジアセトンアクリルアミド残基の組み合わせを含む請求項1乃至12のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項14】 前記残基が、約4:4:3の比で存在する請求項13記載の接着剤。

【請求項15】 前記可塑剤が、ミリスチン酸イソプロピル又はオレイン酸メチルである請求項1乃至14のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項16】 前記可塑剤が、接着剤の約17%と71%w/wの間を構成する請求項1乃至15のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項17】 前記可塑剤が、接着剤の約37%と62%w/wの間を構成する請求項1乃至16のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項18】 ポリアミンが、ジアルキルトリアミンである請求項1乃至17のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項19】 ポリアミンが、ジエチレントリアミン又はアジピン酸ジアミンである請求項1乃至18のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項20】 硬いセクションを形成するモノマー残基がスチレン、 α -メチルスチレン、メタクリル酸メチル及びビニルピロリドン、及びそれらの混合物から選択される、ブロックコポリマーである請求項1乃至19のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項21】 モノマーがスチレン及び/又はポリメチルメタクリレートから選択される請求項20記載の接着剤。

【請求項22】 テープとして適用したときに、テープが皮膚に適用でき、皮膚表面の角質層の層を除去せずに、剥がすことができるような接着強度を有する、請求項1乃至21のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項23】 約1.6g/mm乃至約8g/mmの接着強度を有する、請求項22記載の接着剤。

【請求項24】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含むテープ。

【請求項25】 医療用途の請求項24記載のテープ。

【請求項26】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含むメモリー。

【請求項27】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含む絆創膏。

【請求項28】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含み、接着剤が薬剤又は抗菌剤を含むテープ又はパッチ。

【請求項29】 含まれる物質が、添付の実施例のいずれかに例示されているものである請求項28記載のテープ又はパッチ。

【請求項30】 実質的にエノール化しないケトン基を含む接着性物質を調製する工程、前記物質にそのための適当な可塑剤を配合する工程、及び同時に、又はその後に、さらにポリアミン架橋剤を配合する工程、及び混合して、完全に架橋反応させる工程を含む、接着性物質の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、生体接着剤(bioadhesive)として使用するのに適し、接着性のポリマー及び可塑剤の両方を含む接着剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

生体接着剤については種々の適用が存在し、これには例えば医学テープ及び経皮パッチが含まれる。このような製品の製造は、十分に進歩しているが、接着性の問題がある。

【0003】

医学テープの接着性が強すぎる場合、除去は苦痛を伴い、皮膚の剥離を伴うであろうが、これは刺激を引き起こし、そして患者が服用しているかもしれない任意の薬に対しての感作を生じるかもしれない。

【0004】

接着力が弱すぎる場合、パッチ又はテープはあるべきよりも前に皮膚からはがれてしまう傾向にあるであろう。そのため、強力すぎずに苦痛ではなく、そして弱すぎずに相対的に無用であることのないように適合した生体接着剤の開発が行われている。

【0005】

最近になって強力な接着剤は、可塑剤で調節できることが確立された。そのようなものは概して、接着性ポリマー中に導入された油性物質の形態をとっている。このような油性物質の導入の効果は、当該接着剤の物理的構造を軟化しつつも、同時に接着剤と皮膚との間の界面に作用して、その接着性をいくぶん弱くし剥離を防止することを助けることである。このような有益なタイプの接着剤は、電気絶縁テープのある種のタイプのものにおいてまず知られるようになった。

【0006】

このような軟化した、又は可塑化した接着剤の問題は、医学的に十分に許容される程度に弱められたとたん、その接着力が弱すぎるものとなってしまうことで

ある。従ってこのような接着剤は、例えば経皮パッチ又は外科テープとして使用される場合、不十分な完全性しか有せず、破れやすく、接着剤のかけらを皮膚上に残す。

【0007】

EP-A-450986は、ミリスチン酸イソプロピル(IPM)で可塑化され、そしてニトログリセリン(これは可塑剤としての働きを持つ)をも含むアクリル接着剤を開示している。この接着剤の接着性を改善するために、エアロゾルシリカでの架橋が行われた。このような架橋の問題は、当該エアロゾルシリカを十分に細かく分割し、そしてこれを接着剤全体に均一に取り込むことの技術的困難性にある。このような架橋は一般的には実用的ではないであろう。

【0008】

US-A-5298258はより広く、上記の問題を解決することを目的としている。そしてこれはアクリル接着剤であって相当量の可塑剤を含むものを開示している。接着剤を架橋する種々の方法が述べられていて、これにはUV照射及び露出が含まれるが、金属アルコラート、金属キレートや、三官能性イソシアネートでの化学的な架橋が好ましい。このような接着剤の架橋には、活性な水素、一般にはカルボキシル又はヒドロキシル基の形態にあるもののが必要であり、典型的には所望の官能基を有するコモノマーの形態である。

【0009】

このようなシステムの問題は架橋の性質に関してのものであるが、その場合、接着剤(例えばカルボキシル基)、又は架橋剤(例えばアルミニウムアルコラート中のアルミニウム)の何れかにおいて活性な化学的試薬が必然的に関与している。多くの薬剤は、このような基と反応するか又は相互作用することができる、これによって、例えば当該薬剤の崩壊や、架橋の単純なブロッキング等の問題が生じことがある。例えば、薬剤が弱塩基性である場合、これは接着剤上に存在するカルボキシル基と相互作用することができ、これによって架橋剤と競合する。

【0010】

W099/02141は、ソフトなセグメントが架橋されたブロックコポリマーを開示し

ているが、これらのコポリマーは、経皮パッチにおける薬剤保持性の生体接着剤に適している。しかしながらこれらの接着剤は、可塑剤が導入された場合には、粘着性の喪失の問題がある。

【0011】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】

驚くべきことに、良好な粘着性と接着性とを有し、刺激の低い満足のゆく医学的接着剤であって、接着性ポリマー及び可塑剤を含むものを提供することが可能であることが判明したが、ここで当該ポリマーは、接着剤中に存在するケトン基と反応するポリアミンで架橋されている。このような接着剤はまた、他の非医学的適用であって、例えばパッチやテープ等の物質の一定の領域に、限られた期間のみ適用することが望ましいものにおいて有益である。

【0012】

【発明の実施の形態】

従って第一の態様において本発明は、生体接着剤としての使用に適し、接着性のポリマーと、そのための可塑剤とを含む接着性物質であって、当該接着剤は架橋され、当該接着剤は、ポリアミン架橋剤で架橋されたケトン基を有することを特徴としているものを提供する。

【0013】

疑いのないようにするために、本発明は本願に開示された新規の接着物質であって、そのポリマー及び／又はコポリマー成分が架橋されていて、当該架橋の少なくとも一部が、下記の部：

>C=N-(X)-N=C<

(ここで、炭素原子はそれぞれのポリマー及び／又はコポリマー成分の部分であり、それぞれのXは、同一又は異なっていて、好ましくは同一であり、そして本発明のポリアミン架橋剤の必須のアミン基を保持するのに使われる何れの基と全く同一である)

を含むものを包含するものとする。

【0014】

従って、例えばヒドラジンの場合にはXは存在する必要はないことがわかるで

あろう。更には、2を越える適切なアミン基をXに結合してもよいが、Xはしばしば、 X_1-NH- 、又は $X_2(NA-)_2$ (ここで、 X_1 及び X_2 は、Xの核を表し、そして $-NH-$ 及びNA基は、 $-N=C-$ 基 (ここでそれぞれのAは、水素又は X_2 を有する直接的な結合を表す) を有する結合を表す) の形態をとる。

【0015】

本発明の生体接着性物質は、良好な水蒸気透過性を有することが判明したが、これにより、テープやパッチをはられた時にも皮膚が呼吸できる。更に、必須の反応基がないことは、薬剤の安定性に有益であり、更には以前はなかったある種のパッチを提供することにおいても有益であるが、なぜならば本発明の生体接着剤は概して、他の物質との非常に弱い相互作用に感受性があるためである。

【0016】

本発明の接着性ポリマーは、このような種類の適用に限定されることはなく、また、テープやパッチ等の特定の態様を参照することは、本発明の接着剤を、適宜変更を加えて導入する他の任意の潜在的な態様を参照するためのものとして理解すべきであることがわかるであろう。

【0017】

当該接着性ポリマーの性質は、本発明にとっては重要ではない。実際に、「ポリマー」という用語は、本願においては一般にポリマー、コポリマー、及びこれらの混合物を意味するものとして使用される。

【0018】

一般に、当該ポリマーは、合成ポリマーであることが好ましいが、これは質についての十分な制御を行うためと、結果の予測性のためである。合成ポリマーを使用することも、これによって所望の側鎖を必要ならば含めるようにして制御できるので有益である。本発明においては、接着性ポリマー、又はその実質的な成分は、ポリアミンと反応できる少なくとも一のケトン基を有している。

【0019】

ケトン基は、互変異性することができるが、その場合、ケトンと対応するエノール化合物との間に平衡が存在する。この平衡は一般にはケトンよりである。本発明においては、ケトン含有ポリマーは、ほとんど又は実質的にエノール化しな

い、少なくとも1のケトン基を有することが非常に好ましい。従って、当該ケトン基は、より大型の官能基の一部であるべきではなく、特にはケトン基はカルボキシル基やそのいずれかの誘導体、例えばエステル結合やアミド基の一部であるべきではない。もっとも、このような基に結合したり隣接することはできる。非常に好ましくは、当該ケトン基はアルデヒド基の一部であるべきではない。

【0020】

本発明においては、架橋反応は架橋剤のアミン基とカルボニル基との間で生じることが判明した。ケトン基がケト型で安定ではない場合、反応するにしても架橋剤との反応性は乏しい。好ましい化合物は、ケト型が少なくともエノール型よりも100倍安定であるものであり、好ましくは104の桁でより安定なものであり、最も好ましくは106の桁以上、より安定なものである。好ましくは平衡定数K（エノール／ケト）は、水中で測定すると、10-2未満、より好ましくは10-4未満であり、最も好ましくは10-6未満であり、更に小さくてもよい。このように、平衡はケト型を好むように大きく偏っている。他の因子はさておき、平衡がケト型へより強く偏っていればいるほど、よい。

【0021】

ケトン基がすぐにはエノール基を形成することができないことが好ましいとすると、反応性のケトン基の近傍の官能基は、ケト基がエノール化しないものが好ましい。実際にそのような官能基は、ケト基の安定化が望まれる場合には好ましい。

【0022】

ブロックコポリマーが本発明において有益である。適切なブロックコポリマーは、「ハード」セグメント（A）と「ソフト」セグメント（B）の混合物よりも、これはA-B-A又は（A-B）_nのタイプの構造において組み合わされる。 (Block Copolymers: Overview and Critical Survey, Noshay and McGrath, 1977参照)。ハードセグメントの連結は、物理的な架橋を提供するものと考えらるが、これによって接着剤の粘着性が改善される。アクリルブロックコポリマーは、ソフトセグメント及びハードセグメントを含み、当該ソフトセグメント間でのある程度の化学的架橋を有するものが好ましい。

【0023】

より具体的には、「ブロックコポリマー」という用語は本願においては、2以上の化学的に異なる、末端が連結したポリマー構造からなる高分子を意味する（Noshay and McGrath、上述）。これらの異なった、ポリマー構造、セクション、又はセグメントは、当該ブロックポリマーの「ブロック」を表し、Aセグメント及びBセグメントは、当該ブロックコポリマーの化学的に異なるポリマーセグメントを含む。本発明においては、A-B-A構造が好ましい。

【0024】

一般的には接着剤は、活性水素を有する官能基の数は最小であることが好ましいが、これは、例えば生体接着物質中に取り込むことが望ましい任意の薬剤との望ましくない反応／相互作用を回避するためである。このことは唯一の好ましい制限事項であり、何れの接着剤も当業者らにより個々の要求に応じて適合されることが理解されるであろう。例えば、一定の化合物、例えば薬剤を取り込ませるようにするために接着剤にある種の活性な基を導入することが望ましいかましれない。接着剤が医学用途を目的とはしていない場合、任意の医学的に望ましくない機能についての制限はそれほど厳格ではない。接着剤が本来の接着剤として、薬剤を有せずに使用される場合、例えば医学用テープや外科用テープ等の場合、活性な官能基を制限する必要はあまりないが、もっともこのような官能基を制限することは一般には刺激を低減するのに役立ち、また好ましい。

【0025】

活性な官能基、特に活性な水素を有するものは、一般に好ましいが、これはその環境と化学的にどのようにして相互作用するのかを考慮することなく、接着剤の任意の組成を広く使用することを可能とするためである。しかしながら上述のように、任意の個別の目的に要求される接着剤は、当業者らがよいと考えるよにして適合させることができる。従って概して化学的に不活性な接着剤が、それとは逆の要求をすることなく好ましい。

【0026】

「薬剤」という用語は、本願においては本発明の接着剤を介して投与するのに適する任意の物質又は化合物であって、典型的には経皮パッチである。薬剤保持

性を有する物質は、本願においては薬剤を吸収又は吸着できる物質であるとされる。当該物質が、経皮パッチにより分配する薬剤をロードしている場合、このような吸収及び／又は吸着は少なくとも部分的には可逆的であるべきであることが理解されるであろう。

【0027】

本発明の接着剤は、医学、及び獣医学における適用に特に有益であるが、もっとも後者は、動物が包帯 (dressing) やテープを除去しようとする問題があるであろう。本発明の接着剤を採用したテープは、良好な粘着と接着を呈し、痛みのある落屑が生じることなく対象体からすぐにはがれる。テープは薬剤を有していない必要はないが、例えば抗菌剤などの薬剤を有していることはテープにとって有益であろうことが理解されるであろう。

【0028】

本発明の好ましい接着剤は、試験において新聞紙に貼り付けて、紙を破くことなくすぐにそれからはがせるものである。特に好ましいものは、接着性を失わず、新聞紙を破くことなく、新聞紙に繰り返しがして再び貼り付けられるものである。このような性質を有するテープは、特に有益であり、そして本発明の好ましい態様である。

【0029】

経皮パッチ用に使用できる、薬剤を透過しない裏材の適切な例には、下記のもののシート又は膜が含まれる：

ポリオレフィン、ポリエステル、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリアミド、エチレン-酢酸ビニルコポリマー(EVA)、エチレン-アクリル酸エチルコポリマー(EEA)、酢酸ビニル-塩化ビニルコポリマー、酢酸セルロース、エチルセルロース、金属蒸着膜若しくはそのシート、ゴムシート若しくは膜、海綿状合成樹脂シート若しくは膜、不織布、布、編み物、紙、及び箔。他の裏材は、当業者らには明らかであろう。

【0030】

呼吸可能性は重要であり、一般には、少なくとも医学用途においては、裏材の物質が強力でありつつも、水蒸気を通すことができるものが好ましい。経皮パッ

チの場合、水蒸気の透過性は、薬剤不透過性の要求により加減される。

【0031】

本発明の接着剤はまた、薬剤の経皮デリバリー用のパッチの構築に特に有益である。この目的に対してどの接着剤が適するかどうかについては当業者らは容易に理解できるであろうが、以下に例を挙げておく。非常に好ましいタイプの接着剤は、WO 99/02141（上記）に開示されたものに対応するが、この全体を本明細書に組み込む。接着剤が適切なケトン基を有していない場合、これは適切なモノマーを当該ポリマーの調製時に添加することによりすぐに提供される。WO 99/02141の接着剤は良好な粘着性及び接着性を有しているが、可塑剤の添加により接着が妥協する。本発明の架橋によりこれらの接着剤を使用することが可能になるが、これに際して優れた薬剤保持能力が保持され、そして接着の程度の制御が可能になり、一方で痛みと刺激が伴わないパッチの除去が可能である。

【0032】

本発明の接着剤の応用には、一時的にテープ又は他の対象をデリケートな表面に固定するための接着性テープが含まれる。接着は良好であるが、テープの除去はデリケートな表面を損なわずに容易に行える。当該接着剤は、メモ帳タイプのもの、例えば紙やプラスチックなどの適切な書き込み表面が一時的に任意の表面に固定できるものにも使用することができる。本発明の接着剤を使用することは、使用者がメモ帳がべた付くことを心配する必要がないことを意味するが、それは何れの通常の表面を損なうことなく、容易に除去できるからである。

【0033】

多くの接着剤が既知であるが、当業者らにはどの接着剤が本発明において有用であるかは明らかであろう。一般に、アクリレートやメタクリレートベースのものが好ましく、そしてアクリル酸アルキル及びメタクリル酸アルキルにより粘着性と接着性が提供される。適切なアクリル酸アルキル及びメタクリル酸アルキルには、アクリル酸n-ブチル、メタクリル酸n-ブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸2-エチルブチル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、メタクリル酸デシル、アクリル酸ドデシル、メタクリル酸ドデシル、アクリル酸トリデシル、メタクリル

酸トリデシルが含まれるが、もっともほかの適当なアクリレートやメタクリレートもまた当業者には明らかであろう。アクリル酸ブロックコポリマーは、本発明の使用に適し、そしてこのアクリル酸ブロックコポリマーは、少なくとも50重量%のアクリル酸アルキル又はメタクリル酸アルキルの(コ)ポリマーを含む。

【0034】

接着剤が経皮パッチに使用される場合は特に、極性のモノマーをアクリル酸アルキル又はメタクリル酸アルキルとともに共重合させることが好ましく、これにより一定の薬剤の溶解度を向上させる。このような極性モノマーの適切なものには、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、ビニルピロリドン、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリロニトリル、ジアセトンアクリルアミド、及び酢酸ビニルが含まれる。

【0035】

ジアセトンアクリルアミド、又はジアセトンアクリルアミドと酢酸ビニルとの組合せが本発明においては有益である。ジアセトンアクリルアミド成分により、酢酸ビニルよりも更に有利な薬剤装填能力が得られるが、酢酸ビニルは、重合速度を促進し、これは商業的に重要である。二つの極性モノマーが接着剤中において使用される場合、それぞれのモノマーのレベルは、薬剤の最適な保持とデリバリーとが得られるようにして操作することができる。

【0036】

使用する場合には、ジアセトンアクリルアミド又は他の極性モノマー、例えばメタクリル酸ヒドロキシエチルや酢酸ビニルは、モノマー混合物の50%w/w未満の量で存在することが好ましいが、これによって例えば接着性が低下するためである。しかしながら、接着が重要ではない場合、薬剤装填の十分なレベルは、過剰な極性モノマーにより得られる。

【0037】

一般に、コポリマーの形態で接着剤を提供することが好ましい。好ましいブロックコポリマーの場合、少なくともソフトセグメントはコポリマーであることが好ましい。これはより多様性のあるポリマーからの選択を行う点において有利であるのみならず、必須のケトン基を提供する点においても有利である。適切なモ

ノマー(コモノマー)は、当業者らにはすぐにわかるで有るし、本質的には選択するシステムにおいて共重合し、必須のケトン基を提供する化合物に限定されるのみである。

【0038】

適切なケトン提供モノマーの例には、脂肪族、オレフィン族が不飽和のケト化合物、好ましくはモノケト化合物、例えばケト基を含み、適切な数、例えば3乃至8の炭素原子を有する、脂肪族モノ塩基性又は二塩基性の酸のビニルエステルやアリルエステルなどが含まれる。このような適切な酸には、ピルビン酸、アセト酢酸、及びレブリン酸が含まれ、このようなものの適切なエステルは、ビニルアルコールエステルである。例えば一の適切な化合物は、ピルビン酸ビニルアルコールエステルであって、式: $H_2C=CH-O-CO-CO-CH_3$ を有するものである。

【0039】

他の適する化合物には、脂肪族アミドであって、窒素上においてビニル又はアリル基で置換されたものが含まれ、そして他の適するモノマーは、オレフィン族が不飽和のケトン、例えばビニルメチルケトン、及びビニルエチルケトン等である。しかしながら、現時点により好ましいモノマーはジアセトンアクリルアミドであり、これは容易に商業的に入手可能であり、 $CH_2=CH-CONH-C(CH_3)_2-CH_2-COCH_3$ の構造を有する。本発明の接着剤の特に好ましい態様は、アクリル酸ブチル、アクリル酸2エチルヘキシル、及びジアセトンアクリルアミドを、好ましくは約4:4:3の比で、接着剤としてか又はブロックコポリマーのソフトセグメントとして使用するが、もっとも、他の適切な調製物も当業者らには明らかであろう。特に言及しないかぎり、比率と割合は、本願では重量比である。

【0040】

本発明は、特定の可塑剤に限定されない。可塑剤に唯一必要とされることは、それが接着剤に対して適切であるということである。例えば、接着剤の外に漏れて、接着を妨げることから、例えば、上記好ましい接着剤を用いると、天然に生じるヒマシ油は適切でないことがわかる。しかしながら、適切な可塑剤は、当業者が容易に確認できる。特に、接着剤と可塑剤との単純な混合物は、生体接着物質、または生体接着剤として使用するのに適した物質(ここでは、この表現を交

換可能に使用する)を与る。これは、一般的に表された広い一般的な範囲内で、分離せず、且つ、接着性である。一般的に、可塑剤があまりに少なすぎると、一般的に、強すぎて、且つ、柔軟性の不十分な接着物質を生じるが、可塑剤が多すぎると、一般的に、接着剤の分裂を導き、不十分な接着性をしてしまう。

【0041】

一般的に、可塑剤は、接着剤の約20から200%、特に約40%から160%、好ましくは約60から120%の量で用いることができ、約100%が、一般的に良好な結果を与える。しかしながら、種々の可塑剤が、種々の接着剤に対して種々の最適量を有することが理解できる。

【0042】

可塑剤は、一般的に高い沸点を有する液体であり、適切な例は、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールのようなグリコール；オリーブ油、ヒマシ油、スクアレンおよびラノリンのような脂肪およびオイル；ジメチルデシルスルホキシド、メチルオクチルスルホキシド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルピロリドンおよびイソソルビトールのような有機溶剤；液体界面活性剤；ジイソプロピルアジパート、フタラートおよびジエチルセバカートのような特定の可塑剤；流動パラフィンのような炭化水素；エトキシル化ステアリルアルコール、グリセロールエステル、イソプロピルミリスタート、イソトリデシルミリスタート、エチルラウラート、N-メチルピロリドン、エチルオレアート、オレイン酸、イソプロピルアジパート、イソプロピルパルミタート、オクチルパルミタートおよび1,3-ブタンジオールを含む。上記の中でも、フタラート、イソプロピルミリスタート、イソトリデシルミリスタートおよびオクチルパルミタートが、現在のところ好ましい。これらの物質は、単独または混合物として用いることができる。

【0043】

本発明で使用されるポリアミンは、接着剤のケトン部と反応する二以上のフリーアミンを有するべきである。最も簡潔な実施態様では、ヒドラジンまたはヒド

ラジン水和物を、ポリアミンとして用いることができる。しかしながら、反応性アミンが、別の窒素原子、または別の窒素原子と同一または一般的に等価の電気陰性度を与える別の基に、直接結合されることが、非常に好ましいことを確認した。かくして、ジヒドラジン化合物および結合アミン化合物は特に好ましい。後者の例は、ジアルキルトリアミン、特にジエチレントリアミンを含むが、その他の適切なトリアミンおよびポリアミン化合物は、当業者にとって自明であろう。

【0044】

ジヒドラジン化合物は、特に好ましくは、多塩基有機酸、特にジカルボン酸のジヒドラジドである。芳香族ジカルボン酸の例は、フタル酸、イソフタル酸およびテレフタル酸を含むが、その他のものも当業者には自明であろう。特に好ましいジヒドラジドは、脂肪族飽和ジカルボン酸、特に2-10の炭素原子を有するもののジヒドラジドであり、且つ、シュウ酸とセバシン酸のジヒドラジドが適切な例であるが、アジピン酸のジヒドラジドが現在のところ好ましい（アジピン酸ジアミンおよびアジポヒドラジドとしても知られている）。ポリヒドラジドも使用できることは明らかである。

【0045】

ポリアミンは、接着剤の約0.05%から2%の間、特に約0.3%から1%の間の量で使用されるのが好ましいが、個々のポリアミンは、種々の接着剤に対して種々の最適量を備えている。さらに、必要とされるポリアミンの量は、使用される可塑剤の量に基づいて変化する。添加される架橋剤の量は、接着剤のゲル化をもたらし、且つ、接着剤が架橋後に溶剤により溶解されない程度であることが好ましい。

【0046】

ブロックコポリマーの硬い部分(hard portion)として使用するのに適したポリマーは、室温以上のガラス転移温度を有する。硬いセグメントポリマーの形成に使用するのに適したモノマーは、スチレン、 α -メチルスチレン、メチルメタクリラートおよびビニルピロリドンを含むが、別の適切なモノマーも当業者には自明であろう。ポリスチレンおよびポリメチルメタクリラートは、本発明に適していることが見出された。

【0047】

ブロックコポリマーの硬い部分は、全ブロックコポリマーの3-30%w/w、特に好ましくは5-15%w/wを形成することが好ましい。

【0048】

特に適切なブロックコポリマーは、ポリアミンと架橋結合する前に、少なくとも部分的に化学的に架橋結合した柔軟な部分を有する。かかる最初の架橋結合は、適切な架橋結合剤によって実行されうる。架橋結合剤が、重合の際に柔軟なセグメントへの取り込みに適したモノマーの形態であることが、特に好ましい。好ましくは、架橋結合剤は、モノマーの分子当たりに、例えばビニル基のような、二以上のラジカル重合可能な基を有し、その少なくとも一つが最初の重合の際に変化せずに、得られたブロックコポリマーの架橋結合を可能にする傾向を有する。

【0049】

本発明で使用するのに適した最初の架橋結合剤は、ジビニルベンゼン、メチレンビスアクリルアミド、エチレングリコールジアクリラート（メタクリラート）、エチレングリコールテトラアクリラート（メタクリラート）、プロピレングリコールジアクリラート（メタクリラート）、ブチレングリコールジアクリラート（メタクリラート）、またはトリメチロールプロパントリアクリラート（メタクリラート）を含むが、別の適切な架橋結合剤は、当業者にとって自明であろう。好ましい最初の架橋結合剤は、テトラエチレングリコールジメタクリラートである。最初の架橋結合剤は、ブロックコポリマーの約0.01-0.6重量%を含むことが好ましい。特に、0.1-0.4重量%が好ましい。

【0050】

単量体成分からブロックコポリマーを生成する方法は周知である。ブロックコポリマー部は、段階成長、アニオン性、カチオン性およびフリーラジカル法 (Block Copolymers、上掲) のようないすれかの適切な方法によって生成することができる。フリーラジカル法は、溶剤およびモノマーを精製する必要がないので、アニオン性重合のような他の方法よりも一般的には好ましい。

【0051】

重合に適した開始剤は、分子当たり一以上の過酸化部を備えた重合性過酸化物を含む。適切な開始剤の一つは、“Perhexa MC” (1,1'-ジ-tertブチル-ペルオキシ-2-メチルシクロヘキサン、Nihon Yusli C.C.) であることが見出された。この化合物は、ブロックコポリマーの硬いおよび柔軟なセグメントの段階的重合を可能にする二つの第三級ブチルペルオキシ基を含む。開始剤CH-50-AL (Peroxid-Chemie GmbH) も、本発明の化合物の製造に適していることが見出された。反応条件の選択は、適切な開始剤が選択されれば、技術常識の範囲内である。

【0052】

この開始剤は、ブロックコポリマーの0.005-0.1重量%の量で好適に使用され、0.01-0.05重量%が特に好ましいが、選択された量は、技術常識の範囲内である。特に、この量は、混合物の瞬間的ゲル化を引き起こすほど多くすべきではなく、また、重合を遅延させて過剰の残留モノマーを残すほど少なくすべきでもない。好ましいレベルの残留モノマーは、2000 ppm以下である。また、開始剤の量は、実質的に、開始剤そのものおよびモノマーの性質などを考慮して変化する。

【0053】

本発明の接着剤と関連して使用されるさらなる物質に特別な制限はないことが認められる。例えば、接着剤における薬剤の結晶化を阻害するために適切な試薬を用いることができる。ここで、接着剤は例えばパッチで使用されるものである。多くの薬剤は、当業者にとって自明であり、ポリエチレングリコールは一般的に特に有効である。しかしながら、一般的に、本発明のパッチから誘導される化合物は、従来技術のシステムよりも結晶化しにくいことが見出された。

【0054】

本発明の生体接着物質が、薬剤を保持するためにパッチと共同して使用される場合に、適切な薬剤は、生物学的に活性な化合物または、治療、予防またはその他の有益な薬理学的または生理学的效果を有する化合物の混合物である。

【0055】

本発明の生体接着物質と組み合わせて使用される薬剤の例は、抗不整脈剤、抗

凝固剤、抗糖尿病剤、抗痙攣剤、抗真菌剤、抗痛風剤、抗マラリア剤、抗ムスカリノン剤、抗腫瘍剤、抗原性生物剤、甲状および抗甲状腺剤、抗不安鎮静剤および神経弛緩剤、ベータ遮断剤、骨代謝に影響を与える薬剤、強心剤、キレート剤、解毒剤および拮抗剤、コルチコステロイド、咳止め剤、去痰剤および粘液溶解剤、皮膚科学剤、利尿剤、胃腸薬、全身および局所麻酔剤、ヒスタミンH1およびH2レセプター拮抗剤、硝酸塩、ビタミン、オピオイド鎮痛剤、副交感神経作用剤、ぜん息治療剤、筋弛緩剤、興奮剤および食欲抑制剤、交感神経作用剤、甲状腺剤、キサンチン、脂質調節剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗関節炎剤、鎮痙剤、抗うつ剤、抗精神病剤、精神安定剤、麻薬拮抗剤、抗振せん麻痺剤、コリン作用薬、抗ガン剤、免疫抑制剤、抗ウイルス剤、抗生物質、食欲抑制剤、制吐薬、抗コリン作用剤、抗ヒスタミン剤、抗片頭痛剤、冠状、大脑または末梢血管拡張薬、ホルモン剤、避妊薬、抗血栓剤、利尿薬、抗高血圧剤および心臓血管剤を含む。他の薬剤は、当業者にとって自明であろう。

【0056】

特定の薬剤の例は、エストラジオール、プログステロン、ノルゲストレル、レボノルゲストレル(levonorgestrel)、ノルエチステロン、酢酸メドロキシプログステロン、テストステロンおよびこれらのエステルのようなステロイド；ニトログリセリンおよびイソソルビドニトレートのようなニトロ化合物；ビタミンD2およびD3、ニコチン、クロロフェニラミン、テルフェナジン、トリプロビジン(triprobidine)、ヒドロコルチゾン、ピロキシカムのようなオキシカム誘導体、ケトプロフェン、チオムカーゼ(thiomucase)のようなムコ多糖類、ブプレノルフィン、フェンタニール、ナロキソン、コデイン、ジヒドロエルゴタミン、ピゾチリン(pizotiline)、サルブタモール、テルブタリン、ミソプロストールおよびエンプロスチル(enprostil)のようなプロスタグランジン、オメプラゾール、イミプラミン、成長放出因子およびソマトスタチンのようなベンズアミド、クロニジン、ニフェジピンのようなジヒドロピリジン、ベラパミル、エフェドリン(ephedrine)、ピンドロール、メトプロロール、スピロノラクトン、塩酸ニカルジピン、カルシトリオール、ヒドロクロロチアジドのようなチアジド、フルナリジン、モルシドミン(molsidomine)のようなシドノニミド(sydononimides)、ヘパリン

画分のような硫酸化ポリ多糖、並びに、これらの薬学的に許容できる等価物、および薬学的に許容できる適切な酸および塩基と上記化合物との薬学的に許容できるエステルおよび塩を含む。種々の薬剤について例示したが、一部の薬剤は経皮輸送システムに使用するのに他よりも適している。経皮輸送システムは一定量の薬剤を輸送しうるが、この量は最適な治療投与量でなくてもよい。本質的に、パッチにより輸送され、かつ、あまりに低くて有益でないレベルにおいて実質的に結晶化しないあらゆる薬剤が、本発明のパッチに使用できると考えられる。

【0057】

種々の薬剤について例示したが、一部の薬剤は経皮輸送システムに使用するのに他より適していることがわかる。経皮輸送システムは一定量の薬剤を輸送しうるが、この量は最適な治療投与量でなくてもよい。

【0058】

一般的に、接着性ポリマーは、当該技術分野で周知の適切な方法で調製することができる。この方法は、溶媒に調製される接着剤を含み、かつ、溶媒を除く前に、最終工程として、ポリアミンを含めることが好ましい。これを、調製された接着剤溶液と混合し、次いで、テープまたはパッチ、あるいは、かかる接着物質を必要とする他の適切な使用に適用する。本発明のさらなる利点は、架橋結合時間が実質的に減少し、そのために、製造がより容易であるということである。この溶剤は、当該技術分野で周知の通りに除くことができる。

【0059】

生体接着物質の好ましい接着強度は、テープまたはパッチに応用された場合には、そのテープまたはパッチが皮膚に接着され、次いで、皮膚表面の角質層を除くことなく剥がれる程度とされる。特に、接着強度が、約30g/インチ(～1.2g/mm)～約300g/インチ(～12g/mm)、さらに好ましくは約40g/インチ(～1.6g/mm)～約200g/インチ(～8g/mm)であることが、生体接着には好ましいが、当業者であれば適切な強度を認識できるであろう。接着強度が約300g/インチ(～8g/mm)よりも大きい物質は、テープを取り除く場合に、皮膚外層が付随して取り除かれるために、皮膚に痛みを引き起こすかもしれない。

【0060】

さらに、本発明は、実質的にエノール化できないケトン基を有する接着物質を調製すること、当該物質をその適切な可塑剤と混合すること、および、それと同時にまたはその後でさらに、ポリアミン架橋結合剤と混合すること、そしてさらに、この混合物を架橋結合反応させることを含む、上記接着物質の製造方法を提供する。この接着物質は、可塑剤とポリアミンの添加前には、通常、溶液に調製される。架橋結合は、通常、加熱条件下で行われる。

【0061】

本発明を、さらに以下の非拘束的な実施例および比較例を参照しながら例示する。

【0062】

【実施例】

実施例1：ブロックコポリマー性接着剤の調製

以下の実施例で使用される接着性化合物を、「2+1」合成において調製した。第一の工程は、ブロックコポリマーの軟性部分を効率的に提供し、第二の工程は、ブロックコポリマーの形成を達成する。第三の工程において、架橋が生じ、不溶性製品を形成する。かくしてこの工程は、主に説明のためのものであり、*in situ*で実施しなければならない。一般的に以下の実施例は、工程2の製品で開始される。工程1の製品のみを使用する場合もあり、各工程の修正は適切なよう言及される。

【0063】

工程1：

115 gの2-エチルヘキシルアクリラート、84 gのジアセトンアクリルアミド、115 gのブチルアクリラート、及び0.72 gのテトラエチレンジカルジメタクリラートを混合し、均一な溶液を得た。上記溶液をフラスコに配置し、200 mlのトルエンと共に200 mlの酢酸エチルを加えた。該溶液を窒素環境下で80°Cに加熱し、次いで10 mlの酢酸エチル中に溶解した0.05 gの1,1'-ジ-*tert*-ブチルペルオキシ-2-メチルシクロヘキサンを加えた。この温度で24時間で重合を進行させた。この工程により、軟性セグメントが生産された

【0064】

工程2:

24時間後、45gのメチルメタクリラートと300mlのトルエンを、工程1の混合物に加えた。次いで上記溶液を99℃に加熱し、第二段階の重合工程を開始し、その工程を99℃で12時間継続した。

【0065】

上記時間の後、冷却のため上記ポリマーをボトルに移した。生成した溶液は架橋前ポリマーを含み、十分な時間貯蔵できる。この方法で生産されたポリマーの平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィーにより358,000Daと見積もられた。この溶液はそれ自体として使用できるが、上記溶液の固体含有量は一般的に30から50%の間で変化する。したがって、熱を使用して上記溶液を乾燥し、第一の段階の接着剤を得ることが好ましい。この接着剤は一般的に、W0.99/0.02141の接着剤に相当し、蒸発工程の後に、上記ブロックコポリマーの軟性部分の間のある程度の架橋の度合をすでに有する。次いでこの接着剤を、酢酸エチルとトルエンの2:5v/v混合物の2.0g当たり1.0gの割合で溶解する。次いでこの生成した溶液を、特に他に断り書きがなければ以下の実施例で使用した。

【0066】

工程3:

工程2の3.0gの溶液(1.0gの固体接着剤を含む)を、特定されている可塑剤[例えばイソプロピルミリステート(IPM)、1.0g]と混合し、架橋剤[特に他に断り書きがなければ、メタノール/水3:1v/v中のアジピン酸ジアミン(100ml中0.5g)の溶液の1.0ml]を混合し、一般的に20×20cmの大きさのPET(ポリエチレンテレフタレート)フィルムである基板上に皮膜した。次いでこれを80℃で20分加熱し、PETレリースライナーでカバーし、40℃で24時間放置して、架橋を完成した。20×20PETフィルムは典型的に、10×2.5cmの大きさの断片に切断される。

【0067】

P E T断片は一般的に、以下の試験を受ける：

Bakelite 180° 剥離強度試験

Peel強度を、25mmの幅で100mmの長さのP E T断片に各サンプルを皮膜し、上記断片をベークライトプレートに適用することによって測定した。次いで、300gの加重のローラーを、その上に前後させて転がし、サンプルをプレートに張り付けた。その後上記サンプルを、300mm／分の速度で180°の角度で剥ぎ取り、剥離力を測定した。他に特に断り書きがなければ、剥離力はこの試験によってここで測定される。

【0068】

実施例2

1) 分子量及び分子量配分

表1及び1aは、後に本発明の接着剤を形成するために使用される一定範囲のブロックコポリマー接着剤の重合条件、及び他の特性（分子量及び粘着性）を要約する。

【0069】

【表1】

		EDMX-1	EDMX-2	EBDMX-1	EBDMX-2	EBDMX-3	EBDMX-4
第一工程	EHA	129	258	115	115	115	115
	DA	21	42	84	84	84	84
	BA			115	115	115	115
	EA						63
	4EG	0.12	0.48	0.72	0.72	0.5	0.35
	Cat	0.1	0.033	0.075	0.05	0.05	0.05
	Ethy Ac	300	350	200	300	400	300
	トルエン			200	100	100	100
第二工程	MMA	15	30	45	45	45	45
	トルエン	200	200		100	300	300
結果	固体%	35	46		39		
	粘着	弱	並	並	最高	良	弱

【0070】

いくつかの上記接着性ポリマーの分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィーを使用してポリスチレンに対して算出された。この結果は、以下の表1aに示されている。

【0071】

【表1a】

コード名	EDX-1	EDX-2	EBDX-1	EBDX-2	EBDX-3
分子量	112,000	155,000	199,000	335,000	311,000

コード名	EDMX-1	EDMX-2	EBDMX-1	EBDMX-2	EBDMX-3
分子量	161,000	233,000	262,000	>>400,000	358,000

【0072】

EHA: 2-エチルヘキシルアクリレート

DA: ジアセトンアクリルアミド
 BA: ブチルアクリレート
 EA: エチルアクリレート
 4EG: テトラエチレンジゴールジメタクリレート
 Cat: 触媒(Perhexa MC, Nihon Oil and Fat Co.)
 EthyAc: 酢酸エチル
 MMA: メチルメタクリレート

表中のモノマーと触媒の数値はグラムである。

溶媒の数値はmlである。

分子量はポリスチレンに対して計算される。

EBDMX-2の分子量は、ゲル形成のため得ることが不可能であり、その分子量はEBDMX-3の分子量よりかなり大きいと示唆される。

EBDMX-2をさらに使用して特徴付けした。

【0073】

実施例3：ニトログリセリンパッチ

一つの望ましいタイプのパッチは、ニトログリセリンパッチである。パッチ中の多量のニトログリセリンが重要である。ニトログリセリンは液体であり、接着剤をより軟化し、そのため架橋が必要である。したがって、ニトログリセリンパッチが本発明に従って作成できるかどうかを確立するために、以下の実験を実施した。

【0074】

主な問題は、ニトログリセリンを架橋する能力、及び接着剤の付随する分解に関する。かくして、架橋工程の間のニトロエステル結合の安定性をチェックした。

【0075】

ニトログリセリンは入手不可能であるため、モノ硝酸5-イソソルビド(5-ISMN)を代わりに使用した。ニトログリセリンと5-ISMNの両者は、共通してニトロエステル基を有する。もし5-ISMNが架橋工程の間で安定であるならば、ニトログリセリンも安定であるはずである。

a) サンプルパッチの調製

【0076】

【表2】

	サンプル1	サンプル2
接着剤* (g)	1.0	1.0
I SMN (g)	0.1	0.1
GML (g)	0.05	0.05
IPM (g)	0.8	0.8
ジエチレントリアミン (g)	0	0.02

【0077】

*実施例1、工程2の製品

GML-グリセリンモノラウレート、浸透エンハンサー

80°Cで15分の加熱

b) I SMN測定

I SMN含有パッチを、36°Cで24時間エタノール抽出に掛けた。

HPLC

カラム: ODS (オクタデシルシラン) タイプ

カラム温度: 40°C

溶媒: 1.5 g の酢酸アンモニウムと 1.0 g の酢酸を含む 500 ml の水と、
200 ml のメタノールの混合物

検出波長: 250 nm

製薬接着剤重量によって回収された I SMN のピークの高さは、以下のもので
あった:

サンプル1について 0.076 及び 0.080

サンプル2について 0.073 及び 0.080

かくして、架橋工程の間で分解は生ぜず、本発明の接着剤はニトログリセリン
皮膚透過パッチの調製において安定して使用できることが明らかとなった。

【0078】

実施例4: 利用可能な塑剤

0.6 g の可塑剤を使用する以外実施例 1. 工程 1 から 3 に従って、P E T フィルムを調製した (10 × 2.5 cm)。以下の可塑剤を試験した： (1) イソプロピルパルミテート、(2) メチルオレエート、及び (3) オリーブ油。

可塑剤 (1) 及び (2) を含む架橋化接着剤のそれぞれは、有用な接着剤を生産するのに十分に機能した。しかしながら、オリーブオイルは、接着剤 (3) から表面に流れ出て、フィルムは接着特性を有さなかった。

かくして、油性成分が上記接着剤とある程度の適合性を有するのであれば、軟化剤若しくは可塑剤として使用できる。

【0079】

実施例 5：軟化剤の量

以下に示すような各種の量のイソプロピルミリストレート (I P M) 若しくはメチルオレエート (MO) のそれぞれを使用する以外、P E T フィルムを実施例 1 のように調製した。

【0080】

【表3】

I P Mの量 (g)	特性
0.05, 0.1,	堅くて粘着性、紙剥性あり
0.2, 0.4,	堅くて粘着性、紙剥性なし
0.6から1.6	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性、紙剥性なし
2.0	非常に柔軟、紙剥性なし、使用可能
3.0	非常に微弱な接着、使用不可能

【0081】

「紙剥性」は、新聞紙のような粗い表面を有する紙からテープを剥がした際に、一度以上の適用の後に、セルロース繊維がテープと共に剥がされることを意味する。

【0082】

【表4】

IPMの量 (g)	特性
0. 0. 5, 0. 1.	堅くて粘着性、紙剥性あり
0. 2, 0. 4,	堅くて粘着性、紙剥性なし
0. 6から1. 6	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性、紙剥性なし
2. 0, 3. 0	非常に微弱な接着、使用不可能

【0083】

実施例6：架橋剤の量

以下のようなメタノールと水中のアジピン酸ジアミンの各種の量を使用すること以外、実施例1に従ってPETフィルムを調製した：0. 1, 0. 2, 0. 3, 0. 6, 1. 0, 1. 6, 2. 0, 4. 0及び7. 0ml。

接着剤の物性に対する効果は、以下の表5に示される。

【0084】

【表5】

アジピン酸ジアミン 溶液の量 (ml)	特性
0. 1から0. 3	堅くて粘着性、剥離時に接着剤の一部が紙に残る
0. 6から2. 0	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性、紙剥性なし
4. 0から7. 0	過剰な架橋で接着性なし、使用不可能

【0085】

実施例7：水蒸気浸透性

高い水蒸気浸透性 (wvp) は、特に皮膚に対するテープの長期的適用のための、皮膚刺激を減少するのに重要な皮膚に対する高い呼吸特性を意味する。

異なる量の可塑剤で調整された二つのサンプルテープを、wvpの測定のために使用した。National Starch社から入手可能である商業的なアクリル接着剤もまた、参考サンプルとして使用した。

その結果が以下の表6に示されている。PET断片を、実施例1に従って調製した。

【0086】

【表6】

*サンプル組成

	サンプル1	サンプル2	サンプル3
接着剤 (g)	1.0	1.2	0
アジピン酸ジアミン (m1)	1.0	1.0	0
National Starch Adhesive (g) ⁽¹⁾	0	0	1.0

【0087】

(1) Grade No. 387-2287

*サンプル1及び2に対する混合溶液の調製

工程2に従って調製された接着剤を、酢酸エチルとトルエンの混合物中に30重量%で溶解した。

*試験接着フィルムの調製

サンプル1、2及び3の溶液を、PETレリースライナーに皮膜し、80°Cで15分間乾燥させた。フィルムをプレスローラーの補助でフィルター紙に移した。次いで、紙ベースの接着フィルムをWVP試験にかけた。結果に影響のないように、高い水分透過性のため焼き付けフィルムとして紙を選択した。

*蒸発透過性特性

30m1の水を含む100m1のビーカーを、サンプルフィルムで封をした。これらを、24時間40°Cのオープンで放置した。24時間での重量の損失を各ビーカーで測定し、これらの値を接着剤の水分透過性の値に変換した。

蒸発透過性の値が、以下の表7に示されている。単位は、mg/cm²×24時間である。

【0088】

【表7】

接着剤の 厚さ (μ)	水分損失 (g)	w v p		6 μ mの w y p (計算値)
		(mg/cm ² 日)		(mg/cm ² 日)
		w	v	p
National Starch	6.5	1.3	45.8	49.8
接着剤 (1.2g IPM)	7.9	1.04	36.7	48.4
接着剤 (0.6g IPM)	7.3	2.63	92.9	113
接着剤 (0.6g IPM)	6.6	2.98	105	116
接着剤 (0.6g IPM)	5.4	2.98	105	95.1
接着剤 (0.6g IPM)	5.8	3.01	106	102
非被膜フィルター紙*	143	13.24	467	

【0089】

*紙の厚さは一定であり、この欄の上記数字には含まれない。

架橋化接着剤の蒸発透過性は、商業的なアクリル接着剤のものよりかなり大きいことが明らかに示される。より多量のIPMを有する架橋化接着剤は、少量のIPMを有するものより優れた蒸発透過性を有することもまた注目に値する。

【0090】

実施例8：薬剤含有パッチの安定性

4種の処方に対する活性成分及び非活性成分が、以下の表8に示されている。

【0091】

【表8】

成分	Px-No-Cr	Px-Cr	Vit-No-Cr	Vit-Cr
接着剤 (g)	0.5	0.5	0.5	0.5
I P M (G)	0.5	0.5	0.5	0.5
アジピン酸ジアミン (m g)	0	1.5	0	1.5
ピロキシカム (m g)	45	45		
ビタミンD ₂ (m g)			100	100
B H T (m g)			2.5	2.5

【0092】

B H T—ブチルヒドロキシトルエン、抗酸化剤

混合して溶液をP E Tフィルム上に皮膜し、80°Cで20分間加熱した。薬剤の含有量を、調製直後と60°Cで6日間の貯蔵の後の両者で測定した。

架橋化製薬パッチ、Px-CrとVit-Crを、問題なく調製した。それは柔軟な感触を有し、皮膚に優しい。可塑剤を含まないものは、不快であり、堅くて粘性であった。

両測定時間でのパッチ中のビタミンD2とピロキシカムの含有量は、最初の調製の後理論的に考え得る総数の90%以上であると計算され、6日間の後検出される減少は存在しなかった。

【0093】

比較例

Nitto米国特許第5,298,258号は、アクリルエステルとアクリル酸コポリマーを含むアクリル接着剤を開示し、上記接着剤は、80—100% I P Mと混合され、アルミニウムトリアセチルアセトナートで架橋され、放射線処理されている。

この特許から我々が選択した接着剤の組成は以下のものである：

2-エチルヘキシルアクリラート	238 g
アクリル酸	12.5 g
酢酸エチル (溶媒)	150 g
A I B N (開始剤)	0.1 g
A I B N—アゾ-ビス-イソブチルニトリル	

ここで、この接着剤は、Nitto接着剤と称する。

【0094】

比較例1：Nitto接着剤との比較

両接着剤に対する架橋剤の最適化

この実施例において、PET断片は20mmの幅であった。実施例1の接着剤において、アジピン酸ジアミンを、0.5%の濃度でメタノール+水(19:1容量)で溶解した。

Nitto接着剤を、酢酸エチル中に溶解した。架橋剤(アルミニウムトリアセチルアセトナート)を、0.5%の濃度でアセチルアセトン+エチルアセトン(1:1容量)溶液中に溶解した。

IPMを、両者の可塑剤として使用した。加熱を両者の場合で20分間80℃で実施した。

表8及び9は結果を示す。

【0095】

【表9】

本発明の接着剤

条件	1	2	3	4	5
接着剤の量(g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
IPMの量(g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
架橋剤の量(mg)	0	1.5	3.0	6.0	12.0
接着強度(g/20mm)	≤5	50	45	25	20
追加コメント	粘着性 なし	部分的 に粘着			性なし

【0096】

【表10】

Nitto 接着剤				
条件	1	2	3	4
接着剤の量 (g)	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0
I P Mの量 (g)	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0
架橋剤の量 (m g)	0	5. 0	10	20
接着強度 (g / 20 mm)	≤ 5	110	50	10
追加コメント	粘着性 なし	部分的 に粘着		性なし

【0097】

この結果から、本発明の接着剤とNitto接着剤の最適な処方は、両者について条件3であることが示される。

【0098】

比較例2：接着剤の架橋のために必要な時間

接着剤の架橋のために必要な時間は、何も含まない非製薬テープではそれほど重要ではないが、製薬パッチの製造のためには重要である。しかしながら、薬剤安定性の観点から、加熱時間が短ければより好適であり、加熱温度が低ければより好適である。両者の架橋化接着剤(Nitto及び本発明の接着剤)のための加熱時間は、60°Cの比較的低い温度で確定された。

両者の接着剤のための架橋剤の最も適切な量を使用して、Nitto接着剤の架橋に必要な時間は20分である一方、本発明の接着剤については10分であり、そのことは製薬パッチに有利である。

【0099】

比較例3：薬剤の飽和濃度

エストラジオール(疎水性薬剤)とピロキシカム(親水性薬剤)を、二つの接着剤中の飽和濃度を確立するために試験した。上述の表9及び10のそれぞれの処方3を使用した。その結果が表11及び12に要約される。

【0100】

【表11】

本発明の接着剤

条件	1	2	3	4
接着剤の量 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0
IPMの量 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0
架橋剤の量 (mg)	3.0	3.0	3.0	3.0
エストラジオールの量 (mg)	50	100	120	150
結晶化			:	:
ピロキシカムの量	30	40	50	75
結晶化			:	:

【0101】

結晶化なし。薬剤は溶解する : 結晶化

【0102】

【表12】

Nitto接着剤

条件	1	2	3	4
接着剤の量 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0
IPMの量 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0
架橋剤の量 (mg)	10	10	10	10
エストラジオールの量 (mg)	30	40	50	75
結晶化			:	:
ピロキシカムの量	30	40	50	75
結晶化			:	:

【0103】

両者の場合において、本発明の接着剤の明らかな利点が存在するが、本発明の接着剤は、Nitto接着剤よりも3倍以上のエストラジオールを含むことができることが明らかである。

【0104】

比較例4: Nittoピロキシカム含有パッチの架橋剤の必要量

比較例3において、最適な架橋条件4を適用した場合、ピロキシカムパッチは

架橋しなかった一方、エストラジオールパッチは架橋した。本発明の接着剤では、問題は生じなかった。

どの程度の量の架橋剤がNittoピロキシカムパッチに必要であるのかを見出すことを実施した。

表13は、架橋剤の最小量を見出すための実験の結果を示す。

【0105】

【表13】

ピロキシカムを含むNitto接着剤から得られた接着試験結果

条件	1	2	3
接着剤の量 (g)	1.0	1.0	1.0
I PMの量 (g)	1.0	1.0	1.0
架橋剤の量 (mg)	10	20	40
ピロキシカム (mg)	30	30	30
接着強度 (g / 20mm)	≤5	≤5	45
追加コメント	接着なし	接着なし	

【0106】

この表から、ピロキシカムを含むNitto接着剤に十分な架橋を与えるための架橋剤の量は、何も含まないNitto接着剤の4倍以上であることが明らかである。

ピロキシカムは弱塩基性であるため、カルボン酸（接着剤中のアクリル酸）に對してアフィニティーを有する。接着剤システム中のピロキシカムがアクリル酸と反応する際、この反応はアクリル酸とA1カチオンの反応と競合する。この後者の反応は架橋反応である。それ故理論上、ピロキシカムの存在下では、架橋剤（A1化合物）の量は、架橋を完成するためにずっと多くなければならない。

【0107】

比較例5：Nitto接着剤中の薬剤の安定性

実施例8において、ビタミンD2とピロキシカムの両者の安定性が、本発明に接着剤について示される。同様の実験を、Nitto接着剤について実施した。

4種の処方に対する活性成分と非活性成分が、表14に示される。

【0108】

【表14】

成分	Px-No-Cr	Px-Cr	Vit-No-Cr	Vit-Cr
Nitto接着剤(g)	1.0	1.0	1.0	1.0
I P M (G)	1.0	1.0	1.0	1.0
AIトリアセチルアセトナート (m g)	0	40	0	40
ピロキシカム(m g)	90	60		
ビタミンD ₂ (m g)			200	200
B H T (m g)			5.0	5.0

【0109】

混合した溶液をP E Tフィルム上に皮膜し、80℃で20分間加熱した。薬剤の含有量を、調製の直後と60℃で6日間の貯蔵後に測定した。

ピロキシカムは調製工程の間と60℃で6日間の加熱後の両者で安定である一方で、ビタミンD₂は調製工程の間で約30%まで分解しただけでなく、可塑剤を欠いたNitto接着剤において6日間の貯蔵期間の間でさらに20%分解した。

【0110】

比較例6：抗菌活性

実施例1において調製された接着剤の抗菌効力を、商業的に入手可能な物質と比較した。

以下の製品を評価した：

実施例1の接着テープ

活性化合物

なし(コントロール)

酢酸クロルヘキシジン

0.5%w/w

酢酸クロルヘキシジン

1.0%w/w

Bactigras(登録商標)殺菌チュールGras Dressing

活性化合物

製造者/供給者 ロットナンバー

酢酸クロルヘキシジン Smith & Nephew 983308303
 0. 5% Medical Limited
 PO Box 81
 Hessle Road
 HULL HU3 2BN

全てのサンプルを室温で貯蔵した。

【0111】

培養培地

以下の生物学的培養培地を使用した：

Nutrient Agar (LabM: LAB8)	- NA
Mueller Hinton Agar (Oxoid: m137)	- MHA
Tryptone Soy Broth, USP (LabM: LAB4)	- TSB
Maximum Recovery Diluent (DWS: G50011)	- MRD

全ての培地を、製造者の説明書及びStandard Microbiology Method SMM/DWS/020/09に従って調製した。

【0112】

細菌株

以下の生物を、試験製品の抗菌活性を評価するために使用した：

種	Type Culture Code	DWS Culture Code
Escherichia coli	ATML 25922	DWC 2415
Pseudomonas aeruginosa	ATML 9027	DWC 1766
Staohylococcus aureus	ATML 6538	DWC 1764

全ての生物をDWS培養コレクションにおいて事前に培養し、使用しない場合は -80 ± 10 ℃で貯蔵した。

【0113】

方法：

細菌接種物の調製

上記記載の各細菌株を、滅菌NAプレート上に凍結ストックからサブカルチャーし、 24 ± 6 時間 37 ± 1 ℃でインキュベートした。

純粹な培養物の存在を確認するために各インキュベートプレートを注意深く観察した後、4若しくは5の単離したコロニーに滅菌細菌学的ループで接触し、等量のT S Bの滅菌20ml内にサブカルチャーした。T S Bを24±6時間37±1°Cでインキュベートし、濃厚なプロスカルチャーを生じた。

各プロスカルチャーを使用して、0.5 McFarlandスタンダードのものと同等な濁度を有する標準化細菌懸濁液を生じた。これは、必要とされる濁度が得られるまで、滅菌した9mlの等量のM R Dにプロスを滴定して加えることによって得られた。

【0114】

アガープレートの調製

試験製品と細菌カルチャーの各組み合わせに対して、3の滅菌M H Aプレートを調製し、それぞれの組み合わせを90mmのペトリ皿に約4mmの均一の深さに注いだ。実験操作の各日について、さらなるM H Aプレートを調製して、無菌コントロールとして使用した。

【0115】

抗菌活性の測定

各標準化細菌懸濁液を使用して、上記懸濁液に滅菌スワブを浸し、アガーフル面全体をストリークすることによって、試験製品当たり3個のM H Aプレートの表面にイノキュレートした。これを二回繰り返し、均一に範囲を確保するように各時間でプレートを回転させた。継続する前にプレートを乾燥させた。

滅菌コルクバーレルを使用して、各試験製品から9×20mmのディスクを切り取った。製品の間を動かす際に、その道具をエタノールに浸し、混在を防ぐため炎を通過させた。

試験製品及び生物の各組み合わせについて、三重の試験プレートを調製した。各20mmディスクを適切にイノキュレートしたプレートの中央に配置し、アガーフルとの完全な接触を確保した。

一度以上各ディスクを押さえつけた後、全てのプレートを24±2時間37±1°Cでイノキュレートした。滅菌コントロールプレートを、各バッチで含ませた。

各インキュベートプレートを、ディスクの周りの透明な領域の存在について調べ、どこで細菌の増殖が阻害されているか調べた。もし上記領域が存在したならば、直径測定電気的ノギスを使用してその直径を測定した。ディスクの直径は、全体の領域の直径に含まれた。

【0116】

【表15】

ディスク感受性法を使用して測定された実施例1の試験テープについての結果と
Bactigras(登録商標)製品についての結果

サンプルコードと記載	試験生物	阻害領域の直径 (mm)	
		三重試験	平均
032/99/001 試験テープ コントロール	<i>Escherichia Coli</i> ATML 25922	24.74*	24.9
		25.64*	
		24.25*	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATML 9027	阻害なし 阻害なし 阻害なし	阻害なし
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATML 6538	26.48 25.60 24.70	
	<i>Escherichia Coli</i> ATML 25922	33.94 33.32 33.47	33.6
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATML 9027	28.06 28.28 30.11	
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATML 6538	37.77 37.60 37.96	
	<i>Escherichia Coli</i> ATML 25922	34.76 35.05 35.89	35.2
032/99/002 試験テープ 酢酸クロルヘキシジン 0.5%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATML 9027	31.63 31.20 31.71	31.5
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATML 6538	37.90 38.63 38.73	38.4
	<i>Escherichia Coli</i> ATML 25922	23.00 24.05 24.59	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATML 9027	阻害なし 阻害なし 阻害なし	阻害なし
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATML 6538	25.40 24.64 25.30	25.1
032/99/004 Bactigras(登録商標) 酢酸クロルヘキシジン 0.5%	<i>Escherichia Coli</i> ATML 25922	23.00 24.05 24.59	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATML 9027	阻害なし 阻害なし 阻害なし	
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATML 6538	25.40 24.64 25.30	

【0117】

*不定形領域：示された直径は観察された最大値である。

かくして、本発明の接着剤は、活性成分が存在しなくとも抗菌活性を示すよう
であるだけでなく、阻害のより大きい領域によって示されるように、Bactigras

製品よりも効果的に活性成分を輸送するように機能することが明らかである。この効率は、*P. aeruginosa*が酢酸クロルヘキシジンを含む本発明のテープによつて影響されるが、*Bactigras*はそれができないことから明らかである。

【0118】

実施例9：アセト酢酸アリルで調製されたポリマー

1. ポリマー合成

接着性化合物を一工程合成で調製した。

100 g の 2-エチルヘキシルアクリレート、100 g のブチルアクリレート、及び 55 g のアセト酢酸アリルを混合し、均一な溶液を得た。上記溶液をフラスコに配置し、250 ml の酢酸エチルを加えた。上記溶液を窒素環境下で 65 ℃ に加熱し、次いで 10 cm³ の酢酸エチルに溶解した 0.04 g の CCC'-アゾビスイソブチロニトリルを加えた。重合を 24 時間で進行させた。

その後、冷却のため上記ポリマーをボトルに移した。酢酸エチルを上記ポリマー溶液に加え、33.3% のポリマー溶液を得た。生成したポリマー溶液を、実施例1の工程2に従って乾燥した。この方法で生産されたポリマーの平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィーによって 635,000 Da と見積もられた。

【0119】

2. 架橋反応

かくして得られ、実施例1の工程3に従って調製されたポリマー溶液、0.8 g の可塑剤、及び 0.6 cc のメタノール中のアジピン酸ジアミン (100 cc 中に 0.5 g) の混合物を混合し、PET フィルム上に皮膜した。これを 80 ℃ で 20 分間加熱し、引き続き 60 ℃ で 24 時間放置して、架橋反応を進行させた。選択された可塑剤は、イソプロピルミリステートとメチルオレエートであった。

【0120】

3. オイルゲル接着剤の物性

二つの接着剤の物性を測定した。その結果が、以下の表16に示されている。

【0121】

【表16】

油性物質	特性	厚さ (μ m)	接着強度 (g/20mm)
イソプロピル ミリストート	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性 紙剥性なし	90	80
メチル オレエート	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性 紙剥性なし	85	95

【0122】

実施例10：好ましい架橋前接着剤

スケールアップ

以下のものが、産業上の生産のために最初の架橋前接着剤をスケールアップする方法である。

リアクター：120°Cまで過熱可能な加熱システム、還流コンデンサーシステム、±2°Cの温度コントロールシステムを備えた、300リットルの内部容量。

重合の第一工程（85°C、6時間）

【0123】

与えられるモノマー、溶媒及び開始剤は、以下の通りである：

		(kg)
BA	(ブチルアクリレート)	23.2
2EHA	(2-エチルヘキシルアクリレート)	22.6
DAAM	(ジアセトンアクリルアミド)	15.6
VAc	(酢酸ビニル)	3.0
TEGDMA	(テトラエチレンジリコールジメタクリレート)	0.12
Perhexa MC		0.12
酢酸エチル		4.4
トルエン		22.4

【0124】

第二工程（105°C、6時間）

第一工程の後、9.2kgのMMA及び40kgのトルエンを混合物に加え、

重合を継続した。

二つの工程の重合の後、開始剤はほぼ完全に消費され、生じたポリマーの一部となる。分解データ及び反応条件に基づいて、開始剤の残量は、10 ppm未満であると計算される。

【0125】

実施例11：代替的組成物

モノマー組成及び反応条件

3種のさらなる接着性ポリマーのモノマー組成が、以下の表17に示されている。数字は重量(g)を示す。

【0126】

【表17】

モノマー	A	B	C
B A	23.2	23.2	23.2
2 E H A	22.6	22.6	22.6
D A A M	15.6	10	5
T E G D M A	0.12	0.12	0.12
V a c	3	3	3
M M A	9.2	9.2	9.2

【0127】

溶媒は、酢酸エチルとトルエン(60+20)(g)の混合物であった。開始剤は0.01gのPerhexa MCであった。反応温度は90℃であった。反応時間は15時間であった。

【0128】

実施例12：架橋反応及び物性

架橋反応

実施例9の接着剤を使用して、0.8gのIPM若しくはメチルオレエート、及びメタノールー水中の0.6mlのアジピン酸ジアミン(100ml[メタノール70及び水30]中に0.5g)を使用する点を除いて、実施例1のものと

同様な方法で接着性ポリマー溶液を調製した。上記溶液を混合し、P E T フィルムに皮膜し、次いでそれを80°Cで20分間加熱し、その後60°Cで24時間放置して、架橋を完成させた。

参考として、可塑剤を含まない架橋化サンプルもまた調製し、その物性を測定した。

【0129】

物性

各サンプルを、ベークライト剥離強度試験にかけた。

*紙への適用及び除去試験法

サンプルの断片を新聞紙に適用した。次いで、300gの加重のローラーをその上で前後に動かし、紙に断片を張り付けた。その後サンプルを剥がし、(1)紙上の残余接着剤の存在及び(2)接着剤の紙剥を観察した。

その結果が、以下の表18から23に示されている。

【0130】

【表18】

ポリマー (E D X - 1)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μ m)	接着強度 (g/25mm)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	90	50
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	85	55
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	80	750

【0131】

【表19】

ポリマー (EDMX-1)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μ m)	接着強度 (g/25mm)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	9.5	60
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	8.5	60
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	8.5	1150

【0132】

【表20】

ポリマー (EBDX-1)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μ m)	接着強度 (g/25mm)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	7.0	65
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	8.5	75
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	9.0	850

【0133】

【表21】

ポリマー (EBDMX-1)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μ m)	接着強度 (g/25mm)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	100	70
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	90	70
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	85	1250

【0134】

【表22】

ポリマー (EBDX-2)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μ m)	接着強度 (g/25mm)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	80	60
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	80	75
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	85	1350

【0135】

【表23】

ポリマー (EBDMX-2)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μm)	接着強度 (g/25mm)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	85	75
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	100	75
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	80	1450

【0136】

実施例13

可塑剤の量を変化させて剥離強度を変化させること

(1) 可塑剤の量の変化

実施例1に従って接着剤を調製した。可塑剤の量は表24に示したようにした。すべてにおいて、7つの異なる接着剤の各々について2つのロットを調製した。

【0137】

【表24】

接着剤ロット	1	2	3	4	5	6	7
接着剤 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ミスチン酸イソプロピル (g)	1.2	0.8	0.6	0.4	0.2	0.1	0
架橋剤 (mg)	5	5	5	5	5	5	5
剥離強度 (kg/2.5cm)	0.025 0.02	0.025 0.02	0.025 0.025	0.05 0.07	0.12 0.11	0.17 0.20	0.60 0.55

【0138】

ペークライト180° 剥離強度試験

剥離強度は、各試料をPET片上に25mm幅、100mm長さで被覆し、ベークライト板に片を塗布することにより測定した。ついで、300gで負荷されたローラーを前後に回転させ、試料をプレート上に確保した。その後試料は180°の角度で300mm/分の速度で剥離し、剥離力を測定した。特定しないかぎり、剥離力はここではこの試験で測定する。

【0139】

可塑剤の量はテープの物理特性に影響を与える最大の要素の1つである。この場合、IPMでの減少は、テープの剥離強度を明らかに増加させる。

【0140】

(2) 架橋剤の量

表25は、架橋剤とIPMの量を変化させるとのテープの処方と剥離強度を要約したものである。可塑剤と架橋剤の量は記した通りである。

【0141】

【表25】

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
接着剤(g)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
IPM(G)	0.8	0.8	0.8	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
架橋剤(mg)	4	3	2	3	2	1.5	1.25	3	2	1.5	1.25
剥離強度(g/2.5cm)	27	25	40	47	55	70*	80*	47	63	97*	107*

*は、いくつかの接着剤が試験後にベークライトに残ることを示す。

【0142】

架橋剤の量が減少するとき、テープの架橋剤密度が減少し、より柔らかな接着剤がより強い剥離強度を有するようになることが見られる。

良好な剥離強度と粘着の最高の組み合わせは、表25において、接着剤5と9のケースである。

【0143】

[実施例14]

架橋剤としてのジェチレントリアミン

実施例11からの接着剤Bを用いて、オイルゲルテープを調製した。架橋条件は実施例12で述べた通りとしたが、ただしアジピン酸ジアミンの代わりにジェチレントリアミンを用いた。ジェチレントリアミンはメタノールに溶解して、2%w/w溶液を形成し、用いた溶液の量は20mgのこの架橋剤を含んでいた。

結果を表26に示す。

【0144】

【表26】

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μm)	接着強度 (g/25mm)
リスチン酸イソブチル	(軟らかく穏やか感触) 除去したとき接着剤が残存せず紙が離れない	700	30
オレイン酸メチル	(軟らかく穏やか感触) 除去したとき接着剤が残存せず紙が離れない	65	35

【0145】

[実施例15]

ISMNパッチ

実施例10からの接着剤を、アジピン酸ジアミンの代わりにジェチレントリアミンを用い、0.1gのイソソルビドモノニトарат及び0.05gのグリセリンモノラウレートを添加した以外は、実施例12に従って架橋した。

【0146】

[実施例16]

ISMNパッチ(比較)

I PMを用いない以外は実施例8と同様にパッチを調製した。

【0147】

[実施例17]

物理的特性

実施例15と16の接着剤のインピトロ薬剤放出、接着、及び他の物理的特性を、下記の表27に要約する。

【0148】

【表27】

	特性	実施例15からのパッチ	実施例16からのパッチ
1	ラット皮膚上に24時間 (mg/cm ²) 置いたときの放出されたISMNの量	0.34	0.21
2	接着強度 (g/25mm)	70	450
3	紙の剥離	無	有
4	剥離したときの接着剤残存	無	無
5	再適用性	有	無

【0149】

[実施例18]

テロステロンパッチ

実施例10からの接着剤を、0.1gのテストステロン及び0.05gのラウリン酸ジエタノールアミドを添加した以外は、0.6gのI PMを可塑剤として用い、実施例12に従って架橋した。

【0150】

[実施例19]

テストステロンパッチ (比較)

I PMを用いない以外は実施例18と同様にパッチを調製した。

【0151】

[実施例20]

物理的特性

実施例18と19の接着剤のインピトロ薬剤放出、接着、及び他の物理的特性を、下記の表28に要約する。

【0152】

【表28】

	特性	実施例18からのパッチ	実施例19からのパッチ
1	ラット皮膚上に24時間(mg/cm ²)置いたときの放出されたISMNの量	1.03	0.77
2	接着強度(g/25mm)	90	650
3	紙の剥離	無	有
4	剥離したときの接着剤残存	無	無
5	再適用性	有	無

【0153】

【実施例21】

再生試験

実施例10からの接着剤を、0.6gのIPMを可塑剤として用い、実施例12に従って架橋した。対照として、日本ファルマコピアからの包帯(ニチバン社日本製)を用いた。

テープはヒトの前腕に塗布し、約30分後、それらを剥がし接着強度を測定した。テープは再度前腕の異なる部分に塗布し、約30分後剥がした。この操作を3回繰り返した。

結果を図29に示す。

【0154】

【表29】

試料	接着強度(mg/25cm)		
	1回目	2回目	3回目
オイルゲル	50	45	45
ニチバンぼんそ うこう	120	15	0

【0155】

[実施例22]

ハイドロキノンパッチ

実施例10からの接着剤を、0.15gのハイドロキノンを添加した以外は、0.6gのIPMを可塑剤として用い、実施例12に従って架橋した。

【0156】

[実施例23]

ハイドロキノンパッチ（比較）

IPMを用いない以外は実施例22と同様にパッチを調製した。

【0157】

[実施例24]

物理的特性

実施例18と19の接着剤のインピトロ薬剤放出、接着、及び他の物理的特性を、下記の表30に要約する。

【0158】

【表30】

	特性	実施例8からのパッチ	実施例9からのパッチ
1	ラット皮膚上に24時間 (mg/cm ²) 置いたときの放出されたISMNの量	3.2	0.4
2	接着強度 (g/25mm)	75	450
3	紙の剥離	無	有
4	剥離したときの接着剤残存	無	無
5	再適用性	有	無

【0159】

[実施例25]

攪拌機、加熱装置、温度計及び還流濃縮器を備えた2リットルのガラス容器に、232gのアクリル酸ブチル、226gのアクリル酸2-エチルヘキシル、100gのジアセトンアクリルアミド、1.2gのテトラエチレングリコールジメ

タクリレート、30 g のビニルアセテート、及び 92 g のメタクリル酸メチルを入れた。600 g の酢酸エチル及び 200 g のトルエンからなる溶媒をついで添加した。PerhexaMC (0.1 g) を添加して、重合を開始し、溶液を 80°C 15 時間加熱した。

得られた溶液の 21.7 g の試料（接着性ポリマーを 10.0 g 含む）を、5.0 g のオレイン酸メチルと 1.0 g の 2% ジエチレントリアミン／メタノール溶液と混合し、PET フィルムに塗布し、80°C 20 分間加熱した。部分的に架橋した接着剤層をついで PET 放出ライナーで多い、60° 24 時間放置して、架橋を完結させた。シートはついで 2.5 cm 幅、10 cm 長さのテープに切断した。

比較試料のために、同じテープを可塑剤なしで調製した。得られた両方のテープを (10 × 2.5 cm) 波型段ボール箱の表面に適用した。ついで、300 g の負荷をかけたローラーを前後に回転させて、表面の接着試料を確実にした。試料を室温に 2 週間放置し、ついで剥離した。残りの接着剤、紙の残り、接着強度を以下のように評価した。

【0160】

【表31】

試料	剥離の現象	接着剤の厚さ (μm)	接着強度 (g/25mm)
可塑剤あり	剥がしたとき接着剤が残存せず 剥がしたとき紙が離れない 波型段ボール箱に再生可能	80	95
可塑剤なし	剥がしたとき接着剤が残存せず 剥がしたとき紙が離れる 波型段ボール箱に再生不可	85	650

【0161】

本発明の接着剤はこのような適用に有用であることが明らかである。

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年1月17日(2001.1.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】接着性ポリマーとそのための可塑剤を含む、生体接着剤としての使用に適した、架橋されている接着性物質において、該接着剤はポリアミン架橋剤により架橋されているケトン基を含み、前記可塑剤は前記接着剤の17%と200%W/Wの間を構成することを特徴とする接着性物質。

【請求項2】架橋されたケトン基が、架橋前に、実質的にエノール化の傾向を有していない請求項1記載の接着剤。

【請求項3】架橋前に、ケト型が、エノール型よりも少なくとも100倍安定である、請求項1又は2記載の接着剤。

【請求項4】架橋前に、ケト型が、エノール型よりも少なくとも104倍安定である、請求項1又は2記載の接着剤。

【請求項5】架橋前に、ケト型が、エノール型よりも少なくとも106倍安定である、請求項1又は2記載の接着剤。

【請求項6】アクリル酸ブロックポリマーである請求項1乃至5のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項7】アクリル酸アルキル及び/又はメタクリル酸アルキルモノマー残基を含む請求項1乃至6のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項8】アクリル酸n-ブチル、メタクリル酸n-ブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸2-エチルブチル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、メタクリル酸デシル、アクリル酸ドデシル、メタクリル酸ドデシル、アクリル酸トリデシル、又はメタクリル酸トリデシルモノマー残基又はそれらの混合物を

含む請求項 7 記載の接着剤。

【請求項 9】 極性モノマーの残基をさらに含む請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 項記載の接着剤。

【請求項 10】 前記極性モノマーが、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、ビニルピロリドン、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリロニトリル、ジアセトンアクリルアミド、ビニルアセテート、又はそれらの混合物である請求項 9 記載の接着剤。

【請求項 11】 1 以上のケトン基が、脂肪族、オレフィン性不飽和ケトモノマー残基から提供される請求項 1 乃至 10 のいずれか 1 項記載の接着剤。

【請求項 12】 前記残基が、ケト基を含む脂肪族一塩基酸又は二塩基酸のビニルエステル又はアリルエステルの残基である請求項 11 記載の接着剤。

【請求項 13】 アクリル酸ブチル、アクリル酸 2-エチルヘキシル、及びジアセトンアクリルアミド残基の組み合わせを含む請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 項記載の接着剤。

【請求項 14】 前記残基が、約 4 : 4 : 3 の比で存在する請求項 13 記載の接着剤。

【請求項 15】 前記可塑剤が、ミリスチン酸イソプロピル又はオレイン酸メチルである請求項 1 乃至 14 のいずれか 1 項記載の接着剤。

【請求項 16】 前記可塑剤が、接着剤の約 17% と 71% w/w の間を構成する請求項 1 乃至 15 のいずれか 1 項記載の接着剤。

【請求項 17】 前記可塑剤が、接着剤の約 37% と 62% w/w の間を構成する請求項 1 乃至 16 のいずれか 1 項記載の接着剤。

【請求項 18】 ポリアミンが、ジアルキルトリアミンである請求項 1 乃至 17 のいずれか 1 項記載の接着剤。

【請求項 19】 ポリアミンが、ジエチレントリアミン又はアジピン酸ジアミンである請求項 1 乃至 18 のいずれか 1 項記載の接着剤。

【請求項 20】 硬いセクションを形成するモノマー残基がスチレン、 α -メチルスチレン、メタクリル酸メチル及びビニルピロリドン、及びそれらの混合物から選択される、ブロックコポリマーである請求項 1 乃至 19 のいずれか 1

項記載の接着剤。

【請求項21】 モノマーがスチレン及び／又はポリメチルメタクリレートから選択される請求項20記載の接着剤。

【請求項22】 テープとして適用したときに、テープが皮膚に適用でき、皮膚表面の角質層の層を除去せずに、剥がすことができるような接着強度を有する、請求項1乃至21のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項23】 1. 6 g/mm乃至8 g/mmの接着強度を有する、請求項22記載の接着剤。

【請求項24】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含むテープ。

【請求項25】 医療用途の請求項24記載のテープ。

【請求項26】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含むメモート。

【請求項27】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含む経皮パッチ。

【請求項28】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含み、接着剤が薬剤又は抗菌剤を含むテープ又はパッチ。

【請求項29】 含まれる物質が、添付の実施例のいずれかに例示されているものである請求項28記載のテープ又はパッチ。

【請求項30】 実質的にエノール化しないケトン基を含む接着性物質を調製する工程、前記物質にそのための適当な可塑剤を配合する工程、及び同時に、又はその後に、さらにポリアミン架橋剤を配合する工程、及び混合して、完全に架橋反応させる工程を含み、前記可塑剤は前記接着剤の17%と200%W/Wを構成する、接着性物質の製造方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte... and Application No PCT/GB 00/00273																			
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C09J133/04 C09J151/00 A61L15/58 A61K9/70																			
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																			
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C09J A61L A61K																			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																			
Electronic data bases consulted during the International search (names of data base and, where practical, search terms used)																			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 97 43325 A (DU PONT) 20 November 1997 (1997-11-20) page 4, line 12 -page 7, line 2; claims 1,15,16</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1,7,9-12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 3 293 215 A (JERRY N. KORAL) 20 December 1966 (1966-12-20) column 3, line 64-70</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">GB 1 133 410 A (LUBRIZOL) 13 November 1968 (1968-11-13) page 12, line 58-64 page 12, line 107 -page 13, line 2; example 37</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 4 987 186 A (AKIYAMA MAMORU ET AL) 22 January 1991 (1991-01-22) column 4, line 3-27; claim 1</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: right; padding: 2px;">-/-</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-</td> </tr> </tbody> </table>		Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 97 43325 A (DU PONT) 20 November 1997 (1997-11-20) page 4, line 12 -page 7, line 2; claims 1,15,16	1,7,9-12	X	US 3 293 215 A (JERRY N. KORAL) 20 December 1966 (1966-12-20) column 3, line 64-70	1	X	GB 1 133 410 A (LUBRIZOL) 13 November 1968 (1968-11-13) page 12, line 58-64 page 12, line 107 -page 13, line 2; example 37	1	X	US 4 987 186 A (AKIYAMA MAMORU ET AL) 22 January 1991 (1991-01-22) column 4, line 3-27; claim 1	1	-/-		-
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																	
X	WO 97 43325 A (DU PONT) 20 November 1997 (1997-11-20) page 4, line 12 -page 7, line 2; claims 1,15,16	1,7,9-12																	
X	US 3 293 215 A (JERRY N. KORAL) 20 December 1966 (1966-12-20) column 3, line 64-70	1																	
X	GB 1 133 410 A (LUBRIZOL) 13 November 1968 (1968-11-13) page 12, line 58-64 page 12, line 107 -page 13, line 2; example 37	1																	
X	US 4 987 186 A (AKIYAMA MAMORU ET AL) 22 January 1991 (1991-01-22) column 4, line 3-27; claim 1	1																	
-/-		-																	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/>	Patent family members are listed in annex.																
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the International filing date "C" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed																			
Date of the actual completion of the International search 16 May 2000		Date of mailing of the International search report 24/05/2000																	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentpoort 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Meulemans, R																	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.
PCT/GB 00/00273

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 778 317 A (ROHM & HAAS) 11 June 1997 (1997-06-11) claim 1	1
A	US 4 737 559 A (KELLEM JAMES N ET AL) 12 April 1988 (1988-04-12) the whole document	25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members			International Application No.
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9743325	A 20-11-1997	AU 2825797 A EP 0897399 A US 5798426 A ZA 9703975 A	05-12-1997 24-02-1999 25-08-1998 09-11-1998
US 3293215	A 20-12-1966	None	
GB 1133410	A	AU 433620 A AU 458714 B AU 5381473 A BE 704127 A ES 360165 A NL 6713006 A DE 1642485 A DE 1694567 A DE 1694568 A ES 360162 A FR 1570440 A US 3497467 A US 3520804 A	27-03-1969 18-02-1975 03-10-1974 21-03-1968 01-07-1970 25-03-1968 06-05-1971 15-07-1971 15-07-1971 16-06-1970 13-06-1969 24-02-1970 21-07-1970
US 4987186	A 22-01-1991	JP 1178566 A JP 2037392 C JP 7057863 B DE 3843421 A FR 2625217 A GB 2213157 A, B	14-07-1989 28-03-1996 21-06-1995 13-07-1989 30-06-1989 09-08-1989
EP 0778317	A 11-06-1997	AU 7188896 A BR 9605829 A CA 2191416 A JP 9188852 A	12-06-1997 25-08-1998 05-06-1997 22-07-1997
US 4737559	A 12-04-1988	AU 593101 B AU 7255387 A BR 8702547 A CA 1281841 A DE 3776965 A EP 0246848 A HK 20493 A JP 1996838 C JP 7032797 B JP 62284651 A KR 9511209 B MX 165725 B SG 117692 G US 4847137 A ZA 8703560 A	01-02-1990 26-11-1987 23-02-1988 19-03-1991 09-04-1992 25-11-1987 19-03-1993 08-12-1995 12-04-1995 10-12-1987 29-09-1995 02-12-1992 29-01-1993 11-07-1989 28-12-1988

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 8 F 293/00		C 0 8 F 293/00	
C 0 9 J 7/02		C 0 9 J 7/02	Z
11/02		11/02	
125/14		125/14	
131/04		131/04	
133/06		133/06	
133/12		133/12	
133/20		133/20	
133/26		133/26	
139/06		139/06	
153/00		153/00	
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ , CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW , EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, C R, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI , GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, K Z, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA , MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, S K, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG , US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
F ターム(参考)	4C076 AA74 BB31 CC18 CC31 DD45E EE07A EE09A EE10A EE12A EE16A EE26A EE49A FF56 FF67 4J004 AA10 AA17 AB01 FA09 4J026 HA11 HA19 HA23 HA32 HA38 HB06 HB11 HB23 HB32 HB45 HB48 HE01 4J040 DB061 DB081 DF021 DF081 DH031 DM001 GA06 HC01 HC04 HC05 HC15 KA16 KA31 LA06 MA14 NA02 PA23 QA00 QA02 QA03 4J100 AC04Q AL03P AL04P AL05P AL09Q AM02Q AM15Q AM19Q AM21Q AQ08Q BA12Q CA04 CA05 CA06 JA03		

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001][Field of the Invention]

This invention is suitable for using it as a biobinding agent (bioadhesive), and relates to the adhesives containing both adhesive polymer and a plasticizer.

[0002][Description of the Prior Art]

Various application exists about a biobinding agent and for example, a medicine tape and an endermic patch are included in this. Although manufacture of such a product is fully progressing, there is an adhesive problem.

[0003] Removal will be accompanied by exfoliation of the skin with pain, when the adhesive property of a medicine tape is too strong, but this may cause a stimulus and may produce the sensitization to the arbitrary medicine which the patient may have taken.

[0004] Probably, the patch or the tape is in the tendency to peel from the skin in front rather than being, when adhesive strength is too weak. Therefore, without being too powerful, it is not pain and development of the biobinding agent which suited so that there might be no relatively unnecessary thing without being too weak is performed.

[0005] It was established that powerful adhesives can recently be adjusted with a plasticizer. Such a thing has taken generally the gestalt of the oily matter introduced into adhesive polymer. Although the effect of such introduction of oily matter softens the physical structure of the adhesives concerned, it is helping to act on the interface between adhesives and the skin simultaneously, to weaken the adhesive property a little, and to prevent exfoliation. Adhesives such useful type came to be first known in the type of an electric insulation tape of a certain kind of thing.

[0006] Just as it is able to weaken the problem of such adhesives softened or plasticized to such an extent that it was fully permitted medically, it is that the adhesive strength will become too weak [that].

Therefore, when used, for example as an endermic patch or a surgery tape, such adhesives have only insufficient completeness, but are torn easily, and leave the fragment of adhesives on the skin.

[0007] It is plasticized by myristic acid isopropyl (IPM), and EP-A-450986 is indicating the acrylic adhesive also containing nitroglycerine (this has the work as a plasticizer). In order to improve the adhesive property of these adhesives, bridge construction by aerosol silica was performed. The problem of such bridge construction divides the aerosol silica concerned finely enough, and is in the technical difficulty nature of incorporating [and] this into the whole adhesives uniformly. Probably, such bridge construction will not generally be practical.

[0008] US-A-5298258 is larger and it aims at solving the above-mentioned problem. And this is indicating what is an acrylic adhesive and contains a considerable amount of plasticizers. Although the various methods of constructing a bridge in adhesives are described and UV irradiation and exposure are included in this, metal alcoholate, a metal chelate, and the chemical bridge construction by a trifunctional isocyanate are preferred. It is a gestalt of hydrogen [activity / bridge construction / of such adhesives], and the comonomer which existence of a certain thing is generally required for the gestalt of carboxyl or hydroxyl, and has a desired functional group typically.

[0009]Although the problem of such a system is related with the character of bridge construction, it sets in that case they to be [any of adhesives (for example, carboxyl group) or a cross linking agent (for example, aluminum in an aluminum alcoholate)], and the activity chemical reagent is involving inevitably. Many drugs can be interacted [whether it reacts to such a basis, and], or problems, such as collapse of the drugs concerned and simple blocking of bridge construction, may produce them by this, for example. For example, when drugs are weak base nature, this can interact with the carboxyl group which exists on adhesives, and competes with a cross linking agent by this.

[0010]Although WO99/02141 are indicating the block copolymer by which the bridge was constructed over the soft segment, these copolymers are suitable for the biobinding agent of the drugs holdout in an endermic patch. However, these adhesives have a problem of adhesive loss, when a plasticizer is introduced.

[0011][Problem(s) to be Solved by the Invention and Means for Solution]

Although it had good adhesiveness and an adhesive property in a surprising thing, and it is low satisfying medical adhesives of a stimulus and it became clear that it was possible to provide a thing containing adhesive polymer and a plasticizer, The bridge is constructed over the polymer concerned here by polyamine reacted to a ketone group which exists in adhesives. Such adhesives are other nonmedical application, for example, it is useful again in a desirable thing to apply only a period restricted to a fixed field of substances, such as a patch and a tape.

[0012][Embodiment of the Invention]

Therefore, in the first mode, this invention is suitable for the use as a biobinding agent, it is an adhesive substance containing adhesive polymer and the plasticizer for it, a bridge is constructed over the adhesives concerned, and the adhesives concerned provide the thing having the ketone group over which the bridge was constructed by the polyamine cross linking agent.

[0013]in order to make it there be no doubt, this invention is the new quality of a bonded object indicated by this application, and the bridge is constructed over the polymer and/or a copolymer ingredient -- at least a part of bridge construction concerned -- following part:>C=N-(X)-N=C -- < (here) Carbon atoms are the portions of each polymer and/or a copolymer ingredient, and each X is completely the same as that of which basis used to be the same or different and to hold the indispensable amine group of the polyamine cross linking agent of this invention identically [it is desirable and].

A ***** thing shall be included.

[0014]Therefore, probably, it turns out that X does not need to exist in the case of hydrazine, for example. furthermore -- although the suitable amine group exceeding 2 may be combined with X -- X -- often -- X¹-N -- < -- or X²(NA-)₂ (here) X¹ and X² express the core of X -- and -N -- < -- and NA basis takes the gestalt showing combination which has a -N=C< group (each A expresses here a direct combination which has hydrogen or X²).

[0015]Although it became clear that it had good water-vapor-permeation nature, thereby, the bioadhesive property substance of this invention can breathe the skin, also when a tape and a patch are stretched. Although it is useful at the stability of drugs that there is no indispensable reaction group and also it is useful also in providing the patch of a certain kind which was not before, the biobinding agent of this invention is because [with other substances] weak interaction has susceptibility dramatically generally.

[0016]Adhesive polymer of this invention not being limited to such a kind of application, and referring to specific modes, such as a tape and a patch, Probably, it turns out that he should understand as a thing for referring to other arbitrary potential modes which add change suitably and introduce the adhesives of this invention.

[0017]The character of the adhesive polymer concerned is not important for this invention. The term of "polymer" is actually used as what generally means polymer, copolymers, and these mixtures.

[0018]Although it is generally preferred that it is synthetic polymer as for the polymer concerned, this is for the anticipation of a result in order to perform sufficient control about quality. Since it is required to use synthetic polymer, and it can control a desired side chain by this as it includes, it is useful. In this

invention, adhesive polymer or an ingredient qualitative as a matter of fact has a ketone group of at least 1 which can react to polyamine.

[0019]Although tautomerism of the ketone group can be carried out, a balance exists between ketone and a corresponding enol compound in that case. Generally this balance is a ketone twist. As for ketone content polymer, in this invention, it is dramatically preferred most or to have a ketone group of 1 as it is [not enolizing substantially and] few. Therefore, the ketone group concerned should not be a part of more large-sized functional group, and ketone groups in particular should not be some of a carboxyl group or one of the derivatives, for example, ester bond or amide group. But it can combine with such a basis or can adjoin. The ketone group concerned should not be a part of aldehyde group very preferably.

[0020]In this invention, it became clear that crosslinking reaction was produced between the amine group of a cross linking agent and a carbonyl group. When a ketone group is not stable at keto form, even though it reacts, the reactivity with a cross linking agent is scarce. At least, it is 100 times more stable, and it is desirable, keto form is more stable with the beam of 10^4 , and a desirable compound has [more than beam of 10^6] it. [most preferably more stable than an enol form] If the equilibrium constant K (enal/keto) is measured underwater, it may be less than 10^{-4} more preferably, and it may be less than 10^{-6} most preferably, and may be [less than 10^{-2}] still smaller preferably. Thus, the balance is greatly partial so that keto form may be liked. Other factors are better, as it sets aside and the balance inclines toward keto form more strongly.

[0021]As for the functional group near the reactant ketone group, supposing it is preferred that a ketone group cannot immediately form an enal group, what a keto group does not enolize is preferred. Such [actually] a functional group is preferred when stabilization of a keto group is desired.

[0022]Block copolymer is useful in this invention. Although suitable block copolymer consists of a mixture of a "hard" segment (A) and a "software" segment (B), this is together put in the structure of the type of A-B-A or (A-B) n. (Block Copolymers: Overview and Critical Survey, Noshay and McGrath, 1977 references). The adhesiveness of adhesives is improved for what provides bridge construction with physical connection of a hard segment, and idea ** by this. As for acrylic block copolymer, what has a certain amount of chemical bridge construction between the soft segments concerned including a soft segment and a hard segment is preferred.

[0023]More specifically, the term of "block copolymer" means the polymers which consist of polymer structure which two or more chemically different ends connected in this application (Noshay and McGrath, ****). Such different polymer structures, a section, or a segment expresses a "block" of the block polymer concerned, and A segment and B segment contain the polymer segment from which the block copolymer concerned differs chemically. In this invention, A-B-A structure is preferred.

[0024]Although it is generally preferred that it is the minimum as for the number of functional groups with which adhesives have active hydrogen, this is for avoiding the reaction/interaction with arbitrary drugs with desirable incorporating, for example into the quality of a living body bonded object which is not desirable. This is the only desirable limitations and it will be understood that any adhesives suit according to specific demands by persons skilled in the art. for example, in order to make it make a fixed compound, for example, drugs, incorporate, it is desirable to introduce an activity basis of a certain kind into adhesives -- a furnace is carried out and there is no **. When the medicine use is not targeted by adhesives, the restriction about the arbitrary functions which are not medically desirable is not so strict. When adhesives are used as original adhesives, without having drugs, in the case of the tape for medicine, a surgical tape, etc., there is no necessity of restricting an activity functional group not much, for example, but generally, it is useful to reduce a stimulus to restrict such a functional group, and it is preferred.

[0025]Although what has an activity functional group, especially activity hydrogen is generally preferred, it is for making it possible to use the arbitrary presentations of adhesives widely, without taking into consideration how this interacts with the environment chemically. However, persons skilled in the art can fit them, as the adhesives required of the arbitrary individual purposes as mentioned above think that it is good. Therefore, it is desirable, without inertness adhesives carrying out a demand

contrary to it chemically generally.

[0026]The term of "drugs" is arbitrary substances or a compound suitable for prescribing a medicine for the patient via the adhesives of this invention in this application, and is an endermic patch typically. It is supposed that it is the substance which has drugs holdout a substance which can absorb or adsorb drugs in this application. It will be understood that such absorption and/or adsorption should be selectively [at least] reversible when the substance concerned loads the drugs distributed with an endermic patch.

[0027]Although the adhesives of this invention are useful to especially the application in medicine and veterinary medicine, probably, the latter has most a problem from which an animal tends to remove dressings (dressing) and a tape. The tape which adopted the adhesives of this invention presents good adhesion and adhesion, and it peels immediately from an object object, without desquamation with a pain arising. Although the tape does not need to have drugs, what will be useful for a tape as for having drugs, such as an antimicrobial agent, for example will be understood.

[0028]The desirable adhesives of this invention are stuck on a newspaper in an examination, and they can be immediately stripped from it, without tearing paper. Without not losing an adhesive property but tearing a newspaper, especially a desirable thing is repeatedly stripped in a newspaper, and is stuck again. The tape which has such character is an especially useful desirable mode of this invention.

[0029]For the suitable example of the backing which can be used for an endermic patch and which does not penetrate drugs. :polyolefine, polyester in which the following sheet or film of a thing is contained, Polyurethane, polyvinyl alcohol, polyvinyl chloride, a polyvinylidene chloride, Polyamide, an ethylene-vinyl acetate copolymer (EVA), an ethylene-ethyl acrylate copolymer (EEA), A vinyl acetate VCM/PVC copolymer, cellulose acetate, ethyl cellulose, a metal evaporated film or its sheet, a rubber sheet or a film, a spongy plastic sheet or a film, a nonwoven fabric, cloth, knitting, paper, and foil. Probably, other backing will be clear to persons skilled in the art.

[0030]Respiratory possibility is important, and generally, although the substance of backing is powerful, what can let a steam pass is [in / at least / a medicine use] preferred [possibility]. In an endermic patch, the permeability of a steam is adjusted by the demand of drugs impermeableness.

[0031]Especially the adhesives of this invention are useful to construction of the patch for the endermic deliveries of drugs again. Although persons skilled in the art could understand easily which adhesives are suitable to this purpose, the example is given to below. Although adhesives very desirable type correspond to what was indicated by WO 99 / 02141 (above), they include this whole in this specification. When it does not have a ketone group with suitable adhesives, this is immediately provided by adding a suitable monomer at the time of preparation of the polymer concerned. Although the adhesives of WO 99/02141 have good adhesiveness and adhesive property, adhesion reaches a compromise by addition of a plasticizer. Although it becomes possible to use these adhesives according to bridge construction of this invention, removal of the patch by which a pain and a stimulus are not accompanied by one side by holding the drugs retention capacity outstanding on the occasion of this, and attaining the control which is a grade of adhesion is possible.

[0032]The adhesive tape for fixing a tape or other objects to the delicate surface temporarily is contained in application of the adhesives of this invention. Although adhesion is good, removal of a tape can be performed easily, without harming the delicate surface. The adhesives concerned can be used also for what the suitable write-in surfaces, such as a memo pad type thing, for example, paper, and a plastic, can fix to the arbitrary surfaces temporarily. It is because it can be removed easily, without harming which usual surface to use the adhesives of this invention, although a memo pad means that a user does not need to worry about poor *****.

[0033]Although many adhesives are known, probably, it will be clear to persons skilled in the art which adhesives are useful in this invention. Generally, the thing of acrylate or a methacrylate base is preferred, and adhesiveness and an adhesive property are provided by alkyl acrylate and alkyl methacrylate. In suitable alkyl acrylate and alkyl methacrylate. Acrylic acid n-butyl, n-butyl methacrylate, acrylic acid hexyl, Acrylic acid 2-ethylbutyl, acrylic acid isoocetyl, 2-ethylhexyl acrylate, Although 2-ethylhexyl methacrylate, decyl acrylate, methacrylic acid decyl, acrylic acid dodecyl, methacrylic acid dodecyl, tridecyl acrylate, and tridecyl methacrylate are contained, But probably, other

suitable acrylate and methacrylate will also be clear to a person skilled in the art. Acrylic acid block copolymer is suitable for use of this invention, and this acrylic acid block copolymer contains (j) polymer of at least 50% of the weight of alkyl acrylate, or alkyl methacrylate.

[0034]When adhesives are used for an endermic patch, it is preferred to carry out copolymerization of the polar monomer with alkyl acrylate or alkyl methacrylate especially, and, thereby, it raises the solubility of fixed drugs. Acrylic acid hydroxyethyl, acrylic acid hydroxypropyl, vinyl pyrrolidone, acrylamide, dimethylacrylamide, acrylonitrile, diacetone acrylamide, and vinyl acetate are contained in the suitable thing of such a polar monomer.

[0035]The combination of diacetone acrylamide or diacetone acrylamide, and vinyl acetate is useful in this invention. Although still more advantageous drugs charge capability than vinyl acetate is obtained by a diacetone acrylamide ingredient, vinyl acetate promotes a rate of polymerization and this is commercially important. When two polar monomers are used into adhesives, the optimal maintenance and delivery of drugs are obtained, and the level of each monomer can be made and operated.

[0036]When using it, diacetone acrylamide or other polar monomers, for example, methacrylic acid hydroxyethyl, and vinyl acetate are for an adhesive property to fall by this, although it is preferred to exist in the quantity of less than 50%w/w of a monomer mixture. However, when adhesion is not important, enough levels of drugs charge are obtained by the superfluous polar monomer.

[0037]Generally, it is preferred to provide adhesives with the gestalt of a copolymer. As for a soft segment at least, in the case of desirable block copolymer, it is preferred that it is a copolymer. Also in the point of it being not only advantageous, but providing an indispensable ketone group in the point of performing selection from more various polymer, this is advantageous. a suitable monomer (comonomer) is [only being limited to the compound which carries out copolymerization in the system which persons skilled in the art understand immediately, and which it comes out of, and it is and is chosen intrinsically, and provides an indispensable ketone group, and].

[0038]Aliphatic series and olefin fellows are contained in the example of a suitable ketone offer monomer for vinyl ester, allyl ester, etc. of acid of the keto compound of an unsaturation, the aliphatic series mono- basicity which has a suitable number, for example, the carbon atom of 3 thru/or 8, including a monoketo compound, for example, a keto group, preferably, or dibasicity. Pyruvic acid, acetoacetic acid, and levulinic acid are contained in such suitable acid, and suitable ester of such a thing is vinyl alcohol ester. For example, the suitable compound of 1 is pyruvic acid vinyl alcohol ester, and has formula: $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{CO}-\text{CH}_3$.

[0039]What is aliphatic series amide and was replaced by other suitable compounds by vinyl or an allyl group on nitrogen is contained, and the olefin fellows of the monomer for which others are suitable are ketone, for example, vinyl methyl ketone, vinyl ethyl ketone, etc. of an unsaturation. However, a more desirable monomer at present is diacetone acrylamide, it is commercially available easily and this has the structure of $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CONH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{COCH}_3$. Especially the desirable mode of the adhesives of this invention is butyl acrylate, acrylic acid 2 ethylhexyl one, and diacetone acrylamide preferably About 4 : 4 : 4 : Although it is a ratio of 3 and is used as adhesives or a soft segment of block copolymer, But probably, other suitable preparation things will be clear to persons skilled in the art. Unless reference is made in particular, a ratio and a rate are weight ratios in this application.

[0040]This invention is not limited to a specific plasticizer. To adhesives, I hear that it is suitable for being uniquely needed for a plasticizer, and it has it. for example, the above since it leaks out of adhesives and adhesion is barred -- when desirable adhesives are used, it turns out that the castor oil produced naturally is not suitable. However, a person skilled in the art can check a suitable plasticizer easily. Especially the simple mixture of adhesives and a plasticizer receives the quality of a living body bonded object, or a substance (here, this expression is used exchangeable) suitable for using it as a biobinding agent. Within generally expressed large general limits, it does not dissociate and this is an adhesive property. Generally, if there are too few plasticizers, the quality of a bonded object whose pliability it is too strong and is generally insufficient will be produced, but if there are too many plasticizers, generally, division of adhesives will be drawn and it will keep as an insufficient adhesive

property.

[0041]Generally, a plasticizer can be used [% / about 40] in about 60 to 120% of quantity especially preferably 160% 200% from about 20 of adhesives, and about 100% gives a result good generally. However, he can understand that various plasticizers have the various optimum amounts to various adhesives.

[0042]Generally, a plasticizer is the high boiling point a fluid which it has, and a suitable example, Ethylene glycol, a diethylene glycol, triethylene glycol, Propylene glycol, a polyethylene glycol, and glycol like a polypropylene glycol; Olive oil, Castor oil, squalene, a fat like lanolin, and oil; A dimethyldecylsulfoxide, A methylloctylsulfoxide, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, An organic solvent; fluid surface-active agent like dimethylacetamide, dimethyl lauryl amide, a dodecylpyrrolidone, and isosorbitol; Diisopropyl adipate, Phthalate and hydrocarbon like a specific plasticizer; liquid paraffin like diethyl SEBAKATO; Ethoxyl-ized stearyl alcohol, Glycerol ester, isopropyl Millis Tart, isotridecyl Millis Tart, Ethyl RAURATO, N-methyl pyrrolidone, ethyl oleate, oleic acid, isopropyl adipate, isopropyl palmitate, octyl palmitate, and 1,3-butanediol are included. Also in the above, phthalate, isopropyl Millis Tart, isotridecyl Millis Tart, and octyl palmitate are preferred at present. These substances can be independent or can be used as a mixture.

[0043]The polyamine used by this invention should have two or more free amine reacted to the ketone part of adhesives. In the briefest embodiment, hydrazine or a hydrazine hydrate can be used as polyamine. However, it checked the dramatically desirable thing that reactant amine couples directly with another nitrogen atom or another nitrogen atom, and another basis that identically or generally gives equivalent electronegativity. In this way, a JIHIDORAJIN compound and especially a joint amine compound are preferred. Although the latter example contains dialkyl triamine, especially diethylenetriamine, probably, other suitable triamine and polyamine compound will be obvious for a person skilled in the art.

[0044]A JIHIDORAJIN compound is dihydrazide of multi-base organic acid, especially dicarboxylic acid especially preferably. Although the example of aromatic dicarboxylic acid contains phthalic acid, isophthalic acid, and terephthalic acid, probably, its other things will also be obvious to a person skilled in the art. Although especially desirable dihydrazide is dihydrazide of aliphatic saturated dicarboxylic acid and the thing which has a carbon atom of 2-10 especially and the dihydrazide of oxalic acid and sebacic acid is a suitable example, The dihydrazide of adipic acid is preferred at present (known also as adipic acid diamine and AJIPO hydrazide). It is clear that polyhydrazide can also be used.

[0045]Although it is preferred between about 0.05 to 2% of adhesives to be used in the quantity between about 0.3 to 1% as for especially polyamine, each polyamine is provided with the various optimum amounts to various adhesives. The quantity of the polyamine needed changes based on the quantity of the plasticizer used. As for the quantity of the cross linking agent added, it is preferred that it is a grade which brings about gelling of adhesives, and is not dissolved by the solvent after adhesives' constructing a bridge.

[0046]Polymer suitable for using it as a hard portion (hard portion) of block copolymer has the glass transition temperature beyond a room temperature. Although a monomer suitable for using it for formation of hard segment polymer contains styrene, alpha-methylstyrene, methylmethacrylate, and vinyl pyrrolidone, probably, its another suitable monomer will also be obvious to a person skilled in the art. It was found out that polystyrene and polymethyl methacrylate are suitable for this invention.

[0047]As for the hard portion of block copolymer, it is preferred 3-30%w/w of all the block copolymer and to form 5-15%w/w preferably especially.

[0048]Especially suitable block copolymer has the flexible portion which carried out the crosslinking bond chemically selectively at least, before carrying out a crosslinking bond to polyamine. This first crosslinking bond is performed by the suitable crosslinking bond agent, and it deals in it. It is especially preferred that a crosslinking bond agent is a gestalt of a monomer suitable for the incorporation to a segment flexible in the case of a polymerization. It has a tendency which makes the crosslinking bond of the obtained block copolymer possible, without having a basis in which it is desirable and two or more radical polymerizations, for example like a vinyl group of a crosslinking bond agent are possible per

molecule of a monomer, and changing in the case of the first polymerization of at least one of them. [0049]The first crosslinking bond agent suitable for using it by this invention, Divinylbenzene, methylenebis acrylamide, ethylene glycol diacrylate (methacrylate), Ethylene glycoltetraacrylate (methacrylate), propylene glycol diacrylate (methacrylate), butylene-glycol diacrylate (methacrylate) or trimethylolpropane -- doria -- although KURIRATO (methacrylate) is included, probably, another suitable crosslinking bond agent will be obvious for a person skilled in the art. The first desirable crosslinking bond agent is tetraethylene glycol dimethacrylate. As for the first crosslinking bond agent, it is preferred that about 0.01 to 0.6% of the weight of block copolymer is included. In particular, 0.1 to 0.4 % of the weight is preferred.

[0050]The method of generating block copolymer from a monomer component is common knowledge. A block copolymer part is generable by one which are stage growth, anionic, cationicity, and the free radical method (Block Copolymers, *supra*) of suitable methods [like]. Since the free radical method does not need to refine a solvent and a monomer, it is generally more preferred than other methods like an anionic polymerization.

[0051]An initiator suitable for a polymerization contains the polymerization nature peroxide provided with one or more [per molecule] hyperoxidation parts. It was found out that one of the suitable initiators is "Perhexa MC" (a 1,1'-di-tert butyl-peroxy-2-methylcyclohexane, Nihon Yusi C.C.). This compound contains the two third class butylperoxy groups which enable the gradual polymerization of the hard and flexible segment of block copolymer. It was found out that initiator CH-50-AL (Peroxid-Chemie GmbH) is also suitable for manufacture of the compound of this invention. Selection of a reaction condition will be within the limits of common general technical knowledge, if a suitable initiator is chosen.

[0052]Although this initiator is suitably used in 0.005 to 0.1% of the weight of the quantity of block copolymer and especially its 0.01 to 0.05 % of the weight is preferred, a selected quantity is within the limits of common general technical knowledge. This quantity in particular should not be made so few that it should not be made [many / so / that momentary gelling of a mixture is caused], and a polymerization is delayed and it leaves a superfluous residual monomer, either. The residual monomer of a desirable level is 2000 ppm or less. The quantity of an initiator changes in consideration of the character of the initiator itself and a monomer, etc. substantially.

[0053]It is admitted that there is no restriction special to the further substance used in relation to the adhesives of this invention. For example, a suitable reagent can be used in order to check crystallization of the drugs in adhesives. Here, adhesives are used with a patch. Many drugs are obvious for a person skilled in the art, and especially the polyethylene glycol is generally effective. However, it was found out that it is generally harder to crystallize the compound derived from the patch of this invention than the system of conventional technology.

[0054]In order to hold the quality of a living body bonded object of this invention drugs, when being used in collaboration with a patch, suitable drugs are pharmacologic or a mixture [that activity compound or therapy, prevention, or others are biologically useful] of a compound which has physiological availability.

[0055]The example of the drugs used combining the quality of a living body bonded object of this invention, An antiarrhythmic drug, an anticoagulant, antidiabetic, an anticonvulsant, an antifungal, an anti-gout agent, Antimalarial, an antimuscarinic agent, an antitumor agent, an antigenic biological agent, helmet-like shape, and an anti-helmet-like shape agent, An anti-uneasy sedative and neuroleptic, a beta interception agent, the drugs that affect a bone metabolic turnover, Cardiotonic, a chelating agent, an antidote and an antagonist, corticosteroid, a cough medicine agent, An expectorant and a mucolytic agent, a dermatology agent, a diuretic, digestive medicine, the whole body, and local anesthetic, The histamine H1 and H2 receptor antagonist, a nitrate, a vitamin, an opioid analgesia agent, A parasympathetic action agent, an asthmatic treating agent, a muscle relaxant, a stimulant, and an anorexing agent, A sympathomimetic action agent, a thyroid drug, a xanthin, a lipid modifier, an anti-inflammatory agent, a painkiller, An antiarthritic drug, antispasmodic, an antidepressant, an antipsychotic drug, a tranquilizer, a narcotics antagonist, An anti-tremor-artuum agent, a cholinergic

agent, an anticancer agent, an immunosupresant, an antivirotic, an antibiotic, an anorexing agent, the antiemetic, an anticholinergic, an antihistamine, an anti-migraine agent, a coronal, a cerebrum or a peripheral vasodilator, a hormone drug, a contraceptive, a vantithrombotic, a diuretic, an antihypertensive, and a cardiovascular agent are included. Probably, other drugs will be obvious for a person skilled in the art.

[0056]The example of specific drugs Estradiol, progesterone, norgestrel, REBONORU guest rel (levonorgestrel), norethisterone, Steroid; nitroglycerine like medroxyprogesterone acetate, testosterone, and these ester, and a nitro compound like an isosorbide nit rate; Vitamin D₂ and D₃, Nicotine, chloro pheniramine, terfenadine, TORIPUROBIJIN (triprobidine), Hydrocortisone, an oxicam derivative like piroxicam, ketoprofen, A mucopolysaccharide like thio MUKAZE (thiomucase), buprenorphine, A fentanyl, naloxone, codeine, the dihydroergotamine, PIZOCHIRIN (pizotiline), Salbutamol, terbutaline, misoprostol, and a prostagladin like the enprostil (enprostil), Omeprazole, imipramine, a growth stripping factor and benzamide like somatostatin, clonidine, dihydropyridine like nifedipine, verapamil, ephedrine (ephidrine), pindolol, metoprolol, CHIAJIDO like spironolactone, nicardipine hydrochloride, calcitriol, and hydrochlorothiazide, Flunarizine, SHIDONONIMIDO (sydononimides) like the molsidomine (molsidomine), Pharmacologically permissible ester and salt of sulfuration poly polysaccharides like a heparin fraction, these pharmacologically permissible equivalents, pharmacologically permissible suitable acid and a base, and the above-mentioned compound are included. Although illustrated about various drugs, some drugs are suitable for using it for an endermic transit system rather than others. Although the endermic transit system can convey a constant rate of drugs, this quantity may not be optimal therapy dose. All the drugs it is conveyed with a patch and are not substantially crystallized in essence in the level which is too much low and is not useful are considered that it can use it for the patch of this invention.

[0057]Although illustrated about various drugs, it turns out that some drugs are suitable for using it for an endermic transit system from others. Although the endermic transit system can convey a constant rate of drugs, this quantity may not be optimal therapy dose.

[0058]Generally, adhesive polymer can be prepared by the suitable method of common knowledge by the technical field concerned. Before this method removes a solvent, including the adhesives prepared by the solvent, it is preferred as a final process to include polyamine. This is mixed with the prepared adhesives solution, and it ranks second and applies to a tape, a patch, or other suitable use that need this quality of a bonded object. Crosslinking bond time decreases substantially, therefore I hear that the further advantage of this invention is easier to manufacture, and it has it. This solvent can be removed as everyone knows by the technical field concerned.

[0059]Desirable adhesive strength of the quality of a living body bonded object is made into the grade which separates without the tape's or patch pasting the skin, ranking second, and removing the horny layer of a skin surface when applied to a tape or a patch. Adhesive strength especially About 30g (- 1.2g/(mm))/inch - about 300g (- 12g/(mm))/inch. Although it is preferred to living body adhesion that it is about 40g (- 1.6g/(mm))/inch - about 200g (- 8g/(mm))/inch still more preferably, if it is a person skilled in the art, it will be able to recognize suitable intensity. Since a skin outer layer is removed along with the case where a tape is removed, the substance with adhesive strength large about 300g (- 8g/(mm))/inch may cause a pain to the skin.

[0060]What this invention prepares for the quality of a bonded object which has a ketone group which cannot be enolized substantially, The manufacturing method of the above-mentioned quality of a bonded object which includes mixing the substance concerned with that suitable plasticizer, simultaneous with it or mixing with a polyamine crosslinking bond agent further after that, and carrying out the crosslinking bond reaction of this mixture further is provided. This quality of a bonded object is usually prepared by the solution before addition of a plasticizer and polyamine. A crosslinking bond is usually performed under heating conditions.

[0061]This invention is illustrated referring to the following un-restraining examples and comparative examples further.

[0062][Example]

Example 1: Preparation of block copolymer nature adhesives The adhesive compound used in the following examples was prepared in "2+1" composition. The first process provides the elasticity portion of block copolymer efficiently, and the second process attains formation of block copolymer. In the third process, bridge construction arises and an insoluble product is formed. This process is a thing for explanation mainly in this way.

in It must carry out by situ.

Generally the following examples are started with the product of the process 2. Only the product of the process 1 may be used, and correction of each process is mentioned so that appropriately.

[0063]Process 1: 115 g of 2-ethylhexyl acrylate, 84 g of diacetone acrylamide, 115 g of butylacrylate, and 0.72 g of tetraethylene glycol dimethacrylate were mixed, and the uniform solution was obtained. The above-mentioned solution has been arranged in the flask and 200-ml ethyl acetate was added with 200 ml of toluene. This solution was heated at 80 ** under nitrogen environment, and the 0.05-g 1,1'-di-tert-butylperoxy 2-methylcyclohexane which dissolved subsequently to the inside of 10-ml ethyl acetate was added. The polymerization was advanced at this temperature in 24 hours. The elasticity segment was produced by this process.

[0064]Process 2: 45 g of methylmethacrylate and 300 ml of toluene were added to the mixture of the process 1 24 hours afterward. Subsequently, the above-mentioned solution was heated at 99 **, the polymerization process of the second stage story was started, and the process was continued at 99 ** for 12 hours.

[0065]The above-mentioned polymer was moved to the bottle after the above-mentioned time for cooling. the generated solution is enough including polymer before bridge construction -- time storage can be carried out. The average molecular weight of the polymer produced by this method was estimated to be 358,000Da with gel permeation chromatography. Although this solution can be used as itself, the solid content of the above-mentioned solution generally changes among 30 to 50%. Therefore, it is preferred to dry the above-mentioned solution using heat and to obtain the adhesives of the first phase. These adhesives are equivalent to the adhesives of WO 99/02141, and generally have a degree of a certain amount of bridge construction between the elasticity portions of the above-mentioned block copolymer already after an evaporation process. Subsequently, these adhesives are dissolved at a rate of 1.0 g per 2.0g of ethyl acetate and the 2:5 v/v mixture of toluene. Subsequently, this generated solution was used in the following examples, when there were no directions in particular in others.

[0066]Process 3: If the 3.0-g solution (1.0-g solid adhesives are included) of the process 2 is mixed with the plasticizer [for example, isopropyl myristate (IPM) and 1.0g] specified and there are no directions in cross linking agent [, especially others, 1.0 ml] of the solution of adipic acid diamine (inside 0.5g of 100 ml) in methanol / water 3:1 v/v was mixed, and, generally the coat was carried out on the 20x20-cm substrate which is a PET (polyethylene terephthalate) film of a size. Subsequently, this was heated at 80 ** for 20 minutes, and it covered with the PET release liner, it was neglected at 40 ** for 24 hours, and bridge construction was completed. 20x20 PET film is typically cut by the fragment with a size of 10x2.5 cm.

[0067]:Bakelite 180" from which a PET fragment generally receives the following examinations The coat of each sample was carried out for peel strength examination Peel intensity to a PET fragment 100 mm in length by a width of 25 mm, and it measured by applying the above-mentioned fragment to a bakelite plate. Subsequently, the roller of a 300-g load was made to get mixed up on it, and was rolled, and the sample was stuck on the plate. The account sample of Gokami was stripped off at the angle of 180 degrees the speed for 300-mm/, and exfoliation power was measured. If there are no especially other directions, exfoliation power will be measured by this examination here.

[0068]Example 21 molecular weight and molecular weight distribution Tables 1 and 1a summarize the polymerization conditions of the block copolymer adhesives of the fixed range used in order to form the adhesives of this invention behind, and other characteristics (a molecular weight and adhesiveness).

[0069][Table 1]

		EDMX-1	EDMX-2	EBDMX-1	EBDMX-2	EBDMX-3	EBDMX-4
第一工程	EHA	129	258	115	115	115	115
	DA	21	42	84	84	84	84
	BA			115	115	115	115
	EA					63	
	4EG	0.12	0.48	0.72	0.72	0.5	0.35
	Cat	0.1	0.033	0.075	0.05	0.05	0.05
	Ethy Ac	300	350	200	300	400	300
	トルエン			200	100	100	100
第二工程	MMA	15	30	45	45	45	45
	トルエン	200	200		100	300	300
結果	固体%	35	46		39		
	粘着	弱	並	並	最高	良	弱

[0070]The molecular weight of some above-mentioned adhesive polymer was computed to polystyrene using gel permeation chromatography. This result is shown in the following table 1a.

[0071][Table 1a]

コード名	EDX-1	EDX-2	EBDX-1	EBDX-2	EBDX-3
分子量	112,000	155,000	199,000	335,000	311,000

コード名	EDMX-1	EDMX-2	EBDMX-1	EBDMX-2	EBDMX-3
分子量	161,000	233,000	262,000	>>400,000	358,000

[0072]EHA: 2-ethylhexyl acrylate DA: . diacetone acrylamide BA: Butyl acrylate EA: . Ethyl acrylate 4EG: Tetraethylene glycol dimethacrylate Cat: Catalyst (Perhexa MC, Nihon Oil and Fat Co.) EthyAc: Ethyl acetate MMA: The monomer in a methyl methacrylate table and the numerical value of a catalyst are grams.

The numerical value of a solvent is ml.

A molecular weight is calculated to polystyrene.

It is suggested that the molecular weight of EBDMX-2 cannot be obtained for gel formation, and the molecular weight is quite larger than the molecular weight of EBDMX-3.

It characterized and carried out, using EBDMX-2 further.

[0073] Example 3: Nitroglycerine patch A patch of one desirable type is a nitroglycerine patch. A lot of nitroglycerine under patch is important. It is a fluid, and nitroglycerine softens adhesives more, therefore needs to construct a bridge. Therefore, the following experiments were conducted in order to establish whether a nitroglycerine patch can create according to this invention.

[0074] The main problems are related with the capability to construct a bridge in nitroglycerine, and the decomposition which adhesives accompany. In this way, the stability of the nitro ester bond between crosslinking processes was checked.

[0075] Since nitroglycerine was not able to be obtained, it used mononitric acid 5-isosorbide (5-ISMN) instead. Both nitroglycerine and 5-ISMN have a nitro ester group in common. Nitroglycerine must also be stable supposing 5-ISMN is stable between crosslinking processes.

a) Preparation of a sample patch [0076][Table 2]

	サンプル 1	サンプル 2
接着剤* (g)	1 . 0	1 . 0
5 - I S M N (g)	0 . 1	0 . 1
G M L (g)	0 . 0 5	0 . 0 5
I P M (g)	0 . 8	0 . 8
ジェチレントリアミン (g)	0	0 . 0 2

[0077] It is heating bISMN measurement for 15 minutes at * example 1, product GML-glycerine monolaurate [of the process 2], and osmosis enhancer 80 **. The ISMN content patch was hung on ethanol extraction at 36 ** for 24 hours.

HPLC column: -- ODS (octadecylsilane) type column temperature: -- 40 ** solvent: -- with 1.5 g of ammonium acetate, and 500 ml of water containing 1.0 g of acetic acid. Mixture detection wave length of 200 ml of methanol : the height of the peak of ISMN collected with medicine manufacture adhesives weight 250 nm, : which was as follows -- sample 1 0.076 and 0.080 samples 2 0.073 and 0.080 -- in this way, decomposition was not produced between crosslinking processes but the adhesives of this invention became clear [that it can be stabilized and used in preparation of a nitroglycerine skin penetration patch].

[0078] Example 4: According to Example 1 and the processes 1-3, the PET film was prepared except using the plasticizer of the available plasticizer 0.6g (10x2.5 cm). :(1) isopropyl palmitate which examined the following plasticizers, (2) methyl oleate, and (3) olive oil.

Each of the bridge construction-ized adhesives containing the plasticizer (1) and (2) fully functioned on producing useful adhesives. However, the olive oil flowed out of adhesives (3) into the surface, and the film did not have the adhesion characteristic.

If an oily component has the above-mentioned adhesives and a certain amount of conformity in this way, it can be used as a softener or a plasticizer.

[0079] Example 5: Quantity of a softener The PET film was prepared like Example 1 except using each of the isopropyl millimeter straight (IPM) of various kinds of quantity, or methyl oleate (MO) as shown below.

[0080][Table 3]

I PMの量 (g)	特性
0.05, 0.1,	堅くて粘着性、紙剥性あり
0.2, 0.4,	堅くて粘着性、紙剥性なし
0.6から1.6	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性、紙剥性なし
2.0	非常に柔軟、紙剥性なし、使用可能
3.0	非常に微弱な接着、使用不可能

[0081]When "paper fissility" removes a tape from the paper which has the coarse surface like a newspaper, it means that a cellulose fiber is removed with a tape after application more than once.

[0082][Table 4]

I PMの量 (g)	特性
0.05, 0.1,	堅くて粘着性、紙剥性あり
0.2, 0.4,	堅くて粘着性、紙剥性なし
0.6から1.6	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性、紙剥性なし
2.0, 3.0	非常に微弱な接着、使用不可能

[0083]Example 6: Quantity of a cross linking agent :0.1 which prepared the PET film according to Example 1 except using various kinds of quantity of the following methanol and underwater adipic acid diamine, 0.2, 0.3, 0.6, 1.0, 1.6, 2.0, 4.0, and 7.0 ml.

The effect over the physical properties of adhesives is shown in the following table 5.

[0084][Table 5]

アジピン酸ジアミン	特性
溶液の量 (ml)	
0.1から0.3	堅くて粘着性、剥離時に接着剤の一部が紙に残る
0.6から2.0	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性、紙剥性なし
4.0から7.0	過剰な架橋で接着性なし、使用不可能

[0085]Example 7: Steam perviousness Especially high steam perviousness (wvp) means the high respiratory characteristic to the skin important for decreasing the skin stimulus for the long-term application of a tape to the skin.

Two sample tapes adjusted with the plasticizer of a different quantity were used for measurement of wvp. The available commercial acrylic adhesive was also used as a reference sample from National Starch.

The result is shown in the following table 6. The PET fragment was prepared according to Example 1.

[0086][Table 6]

*サンプル組成

	サンプル 1	サンプル 2	サンプル 3
		1. 0	0
接着剤 (g)	1. 0	1. 2	0
アジピン酸ジアミン (m 1)	1. 0	1. 0	0
National Starch Adhesive (g) ⁽¹⁾	0	0	1. 0

[0087](1) Preparation of a mixed solution to the Grade No. 387-2287* samples 1 and 2 The adhesives prepared according to the process 2 were dissolved at 30 % of the weight into ethyl acetate and the mixture of toluene.

Preparation of * examination adhesive film The coat of the solution of the samples 1, 2, and 3 was carried out to the PET release liner, and it was dried for 15 minutes at 80 **. The film was moved to filter paper by assistance of the press roller. Subsequently, the adhesive film of the paper basis was covered over the wvp examination. Paper was chosen as a baking film for high moisture permeability so that there might be no influence in a result.

* evaporation permeability characteristic ** was carried out for the 100-ml beaker containing 30 ml of water with the sample film. These were neglected in 40 ** oven for 24 hours. The loss of weight in 24 hours was measured with each beaker, and these values were changed into the moisture permeability value of adhesives.

The value of evaporation permeability is shown in the following table 7. A unit is mg/cm² x 24 hours.
[0088][Table 7]

接着剤の 厚さ (μ)	水分損失 (g)	w v p (mg/cm ² 日)	6 μ mの w y p (計算値)	
			6 μ mの w y p (mg/cm ² 日)	
National Starch	6.5	1.3	45.8	49.8
接着剤 (1.2g IPM)	7.9	1.04	36.7	48.4
接着剤 (1.2g IPM)	7.3	2.63	92.9	113
接着剤 (0.6g IPM)	6.6	2.98	105	116
接着剤 (0.6g IPM)	5.4	2.98	105	95.1
接着剤 (0.6g IPM)	5.8	3.01	106	102
非被膜フィルター紙*	143	13.24	467	

[0089] The thickness of * paper is constant and it is not contained in the above-mentioned number of this column.

It is shown clearly that the evaporation permeability of bridge construction-ized adhesives is quite larger than the thing of a commercial acrylic adhesive. It also deserves attention that the bridge construction-ized adhesives which have a lot of IPM(s) have the evaporation permeability superior to what has a little IPM(s).

[0090] Example 8: Stability of a drugs content patch The active ingredient and the non-active ingredient to four sorts of formulas are shown in the following table 8.

[0091][Table 8]

成分	Px-No-Cr	Px-Cr	Vit-No-Cr	Vit-Cr
接着剤 (g)	0.5	0.5	0.5	0.5
IPM (G)	0.5	0.5	0.5	0.5
アジピン酸ジアミン (mg)	0	1.5	0	1.5
ピロキシカム (mg)	4.5	4.5		
ビタミンD ₂ (mg)			100	100
BHT (mg)			2.5	2.5

[0092] BHT-butylhydroxytoluene, anti-oxidant It mixed, and the coat of the solution was carried out on the PET film, and it was heated for 20 minutes at 80 **. The content of drugs was measured in both immediately after preparation and after the storage for six days at 60 **.

A bridge construction-ized medicine manufacture patch, Px-Cr, and Vit-Cr were prepared satisfactorily. They have a flexible feel and are kind to the skin. What does not contain a plasticizer was unpleasant, hard, and viscosity.

Vitamin D₂ under patch by both measuring time and the content of piroxicam were calculated as it is not less than 90% of a total which can be theoretically considered after the first preparation, and the reduction for six days back-detected did not exist.

[0093]comparative example Nitto U.S. Pat. No. 5,298,258 indicates the acrylic adhesive containing acrylic ester and an acrylic acid copolymer, and the above-mentioned adhesives are mixed with 80-100% IPM -- aluminum -- doria -- radiation treatment is constructed [a bridge] and carried out by cetyl acetonato.

:2-ethylhexyl acrylate which is as follows [presentation / of the adhesives which we chose from this patent] 238g acrylic acid 12.5g ethyl acetate (solvent) 150gAIBN(initiator)0.1gAIBN-azo- bis-isobutylnitril -- here, these adhesives, Nitto adhesives are called.

[0094]Comparative-example 1: Optimization of the cross linking agent to comparison both adhesives with Nitto adhesives In this example, the PET fragment was 20 mm in width. In the adhesives of Example 1, adipic acid diamine was dissolved with methanol + water (19:1 capacity) with 0.5% of concentration.

Nitto adhesives were dissolved into ethyl acetate. The cross linking agent (aluminum doria cetyl acetonato) was dissolved into the acetylacetone + ethyl acetone (1:1 capacity) solution by 0.5% of concentration.

IPM was used as both plasticizer. In both case, it heated at 80 ** for 20 minutes.

Tables 8 and 9 show a result.

[0095][Table 9]

本発明の接着剤

条件	1	2	3	4	5
接着剤の量 (g)	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0
IPMの量 (g)	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0
架橋剤の量 (m g)	0	1. 5	3. 0	6. 0	12. 0
接着強度 (g / 20 mm)	≤ 5	50	45	25	20
追加コメント	粘着性 なし	部分的 に粘着			性なし

[0096][Table 10]

Nitto 接着剤

条件	1	2	3	4
接着剤の量 (g)	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0
I PMの量 (g)	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0
架橋剤の量 (m g)	0	5. 0	10	20
接着強度 (g / 20 mm)	≤ 5	110	50	10
追加コメント	粘着性 部分的 なし に粘着 性なし			

[0097]From this result, it is shown that the optimal formulas of the adhesives of this invention and Nitto adhesives are the conditions 3 about both.

[0098]Comparative example 2: Time required for bridge construction of adhesives Although time required for bridge construction of adhesives is not so important on the tape which nothing contains not manufacturing medicine, it is important for manufacture of a medicine manufacture patch. However, from a viewpoint of drugs stability, if cooking time is short, it is more suitable, and it is more suitable if cooking temperature is low. The cooking time for both bridge construction-ized adhesives (Nitto and adhesives of this invention) was become final and conclusive at a comparatively low temperature of 60 **.

The most suitable quantity of the cross linking agent for both adhesives is used, while time required for bridge construction of Nitto adhesives is 20 minutes, about the adhesives of this invention, it is 10 minutes, and that is advantageous to a medicine manufacture patch.

[0099]Comparative example 3: Saturated concentration of drugs Estradiol (hydrophobic drugs) and piroxicam (hydrophilic drugs) were examined in order to establish the saturated concentration in two adhesives. Each formula 3 of the above-mentioned tables 9 and 10 was used. The result is summarized in Tables 11 and 12.

[0100][Table 11]

本発明の接着剤

条件	1	2	3	4
接着剤の量 (g)	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0
I PMの量 (g)	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0
架橋剤の量 (m g)	3. 0	3. 0	3. 0	3. 0
エストラジオールの量 (m g)	50	100	120	150
結晶化		:	:	
ピロキシカムの量	30	40	50	75
結晶化		:	:	

[0101]With no crystallization. Drugs dissolve. : Crystallization [0102][Table 12]

Nitto 接着剤

条件	1	2	3	4
接着剤の量 (g)	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0
I PMの量 (g)	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0
架橋剤の量 (m g)	1 0	1 0	1 0	1 0
エストラジオールの量 (m g)	3 0	4 0	5 0	7 5
結晶化	:	:	:	:
ピロキシカムの量	3 0	4 0	5 0	7 5
結晶化	:	:	:	:

[0103]In the case of both, the clear advantage of the adhesives of this invention exists, but it is clearer than Nitto adhesives that adhesives' of this invention the estradiol of 3 times or more can be included.

[0104]Comparative-example 4: Initial complement of the cross linking agent of a Nitto piroxicam content patch In the comparative example 3, when the optimal cross-linking condition 4 was applied, while the piroxicam patch did not construct a bridge, the estradiol patch constructed the bridge. The problem was not produced in the adhesives of this invention.

It carried out finding out how much quantity of a cross linking agent is required for a Nitto piroxicam patch.

Table 13 shows the result of the experiment for finding out the minimal dose of a cross linking agent.

[0105][Table 13]

ピロキシカムを含む Nitto 接着剤から得られた接着試験結果

条件	1	2	3
接着剤の量 (g)	1. 0	1. 0	1. 0
I PMの量 (g)	1. 0	1. 0	1. 0
架橋剤の量 (m g)	1 0	2 0	4 0
ピロキシカム (m g)	3 0	3 0	3 0
接着強度 (g / 2 0 m m)	≤ 5	≤ 5	4 5
追加コメント	接着なし	接着なし	

[0106]It is clear from this table that quantity's of the cross linking agent for giving sufficient bridge construction for the Nitto adhesives containing piroxicam they are 4 or more times of the Nitto adhesives which nothing contains.

Since piroxicam is weak base nature, it has an affinity to carboxylic acid (acrylic acid in adhesives). When piroxicam in an adhesives system reacts to acrylic acid, this reaction competes with acrylic acid and the reaction of A1 cation. The reaction of this latter is crosslinking reaction. So, theoretically, there must be much quantity of a cross linking agent (A1 compound) under existence of piroxicam much, in order to complete bridge construction.

[0107]Comparative-example 5: Stability of the drugs in Nitto adhesives In Example 8, the stability of

both vitamin D₂ and piroxicam is shown in this invention about adhesives. The same experiment was conducted on Nitto adhesives.

The active ingredient and the non-active ingredient to four sorts of formulas are shown in Table 14. [0108] [Table 14]

成分	Px-No-Cr	Px-Cr	Vit-No-Cr	Vit-Cr
Nitto接着剤 (g)	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0
I P M (G)	1. 0	1. 0	1. 0	1. 0
A1 トリアセチルアセトナート (m g)	0	40	0	40
ピロキシカム (m g)	90	60		
ビタミンD ₂ (m g)			200	200
B H T (m g)			5. 0	5. 0

[0109] The coat of the mixed solution was carried out on the PET film, and it was heated for 20 minutes at 80 **. The content of drugs was measured after the storage for six days at 60 ** immediately after preparation.

In the Nitto adhesives which it not only decomposed vitamin D₂ to about 30% between preparation processes, but lacked the plasticizer by both after heating for six days at 60 ** while it was stable, piroxicam was decomposed 20 more% between the storage time for six days between preparation processes.

[0110] Comparative example 6: Antimicrobial activity An antibacterial effect of the adhesives prepared in Example 1 was commercially measured with the available substance.

: which evaluated the following products -- with no adhesive tape active compound (control) of Example 1

Acetic acid chlorhexidine 0.5%w/w acetic acid chlorhexidine 1.0%w/w Bactigras (registered trademark) sterilization tulle Gras Dressing active compound A manufacturer/supplier The batch number acetic acid chlorhexidine Smith. & Nephew 9833083030.5% Medical Limited PO Box 81 Hessle Road HULL HU3 The sample of all 2BN was stored at the room temperature.

[0111] Culture culture medium The following biological culture culture media. used : -- Nutrient Agar (LabM;) LAB8 - NAMueller Hinton. The culture medium of Agar (Oxoid; m137) - MHA Tryptone Soy Broth and all USP (LabM; LAB4) - TSB Maximum Recovery Diluent (DWS; G50011) - MRD(s), It prepared according to a manufacturer's description, and Standard Microbiology Method SMM/DWS/0020/09.

[0112] Bacteria stock The following living things, In order to evaluate the antimicrobial activity of examination products. Used :. Seed Type Culture Code DWS Culture Code Escherichia coli ATML 25922 DWC 2415 Pseudomonas aeruginosa ATML 9027 DWC 1766 Staohylococ When the living thing of all cus aureus ATML 6538 DWC1764 was cultivated a priori and was not used in a DWS culture collection, it stored at -80**1 **.

[0113] Method: Preparation of a bacteria inoculum The subculture of each bacteria stock of the above-mentioned statement was carried out from the freezing stock on the sterilization NA plate, and it incubated at 37**1 ** for 24**6 hours.

In order to check existence of a pure culture, after observing each incubation plate carefully, the colony where 4 or 5 isolated was contacted by the sterilization bacteriological loop, and the subculture was carried out into 20 ml of sterilization of equivalent weight of TSB(s). TSB was incubated at 37**1 **

for 24**6 hours, and the thick broth culture was produced.

Each broth culture was used and the standardization bacterial suspension which has turbidity equivalent to a standard thing 0.5 McFarland was produced. This was obtained by titrating and adding broth to equivalent weight of 9-ml MRD(s) which sterilized until the turbidity needed was obtained.

[0114]Preparation of an agger plate To each combination of examination products and a bacteria culture, the sterilization MHA plate of 3 was prepared and a 90-mm Petri dish was filled with each combination at a uniform depth of about 4 mm. About each day of experiment operation, the further MHA plate was prepared and it was used as sterile control.

[0115]Measurement of antimicrobial activity The INOKYU rate was carried out to the surface of three MHA plates per examination products by using each standardization bacterial suspension, dipping a sterilization swab in the above-mentioned suspension, and carrying out the streak of the whole agger surface. The plate was rotated in each time so that the range might be secured to a two-times repetition and homogeneity for this. The plate was dried before continuing.

The sterilization cork barrel was used and a 9x20-mm disk was cut out from each examination product. When moving between products, the tool is dipped in ethanol, and flame was passed in order to prevent mixture.

The test plate of Mie was prepared about each combination of examination products and a living thing. 20 mm disks each have been arranged in the center of the plate which carried out the INOKYU rate appropriately, and the perfect contact with an agger was secured.

Once more than pressing down each disk, the INOKYU rate of all the plates was carried out at 37**1 ** for 24**2 hours. The sterilization control plate was included in each batch.

Each incubation plate was investigated about existence of the surrounding transparent field of a disk, and it was investigated where bacterial growth would be checked. Supposing the described area existed, the diameter was measured using diameter measurement electric slide calipers. The diameter of the disk was contained in the diameter of the whole field.

[0116][Table 15]

ディスク感受性法を使用して測定された実施例 1 の試験テープについての結果と
Bactigras (登録商標) 製品についての結果

サンプルコードと記載	試験生物	阻害領域の直径 (mm)	
		三重試験	平均
032/99/001 試験テープ コントロール	<i>Escherichia Coli</i> ATML 25922	24. 74*	24. 9
		25. 64*	
		24. 25*	
	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> ATML 9027	阻害なし	阻害なし
		阻害なし	
		阻害なし	
	<i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> ATML 6538	26. 48	25. 6
		25. 60	
		24. 70	
032/99/002 試験テープ 酢酸クロルヘキシジン 0. 5 %	<i>Escherichia Coli</i> ATML 25922	33. 94	33. 6
		33. 32	
		33. 47	
	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> ATML 9027	28. 06	28. 8
		28. 28	
		30. 11	
	<i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> ATML 6538	37. 77	37. 8
		37. 60	
		37. 96	
032/99/003 試験テープ 酢酸クロルヘキシジン 1. 0 %	<i>Escherichia Coli</i> ATML 25922	34. 76	35. 2
		35. 05	
		35. 89	
	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> ATML 9027	31. 63	31. 5
		31. 20	
		31. 71	
	<i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> ATML 6538	37. 90	38. 4
		38. 63	
		38. 73	
032/99/004 Bactigras (登録商標) 酢酸クロルヘキシジン 0. 5 %	<i>Escherichia Coli</i> ATML 25922	23. 00	23. 9
		24. 05	
		24. 59	
	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> ATML 9027	阻害なし	阻害なし
		阻害なし	
		阻害なし	
	<i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> ATML 6538	25. 40	25. 1
		24. 64	
		25. 30	

[0117] * unfixed type region : the shown diameter is the observed maximum.

In this way, even if an active ingredient does not exist, it is clear adhesives' of this invention to function as conveying an active ingredient more effectively than Bactigras products so that it not only so that antimicrobial activity may be shown, but may be shown by the larger field of inhibition. Although this

efficiency is influenced by the tape of this invention in which *P. aeruginosa* contains acetic acid chlorhexidine, Bactigras is clear from it not being made.

[0118]Example 9: Polymer 1. polymer synthesis prepared with aceto allyl acetate The adhesive compound was prepared by 1 process composition.

100 g of 2-ethylhexyl acrylate, 100 g of butyl acrylate, and 55 g of aceto allyl acetate were mixed, and the uniform solution was obtained. The above-mentioned solution has been arranged in the flask and 250-ml ethyl acetate was added. The above-mentioned solution was heated at 65 ** under nitrogen environment, and 0.04 g of CCC'-azobisisobutyronitrile which dissolved subsequently to the ethyl acetate of 10-cm³ was added. The polymerization was advanced in 24 hours.

Then, the above-mentioned polymer was moved to the bottle for cooling. Ethyl acetate was added to the above-mentioned polymer solution, and 33.3% of polymer solution was obtained. The generated polymer solution was dried according to the process 2 of Example 1. The average molecular weight of the polymer produced by this method was estimated to be 635,000Da with gel permeation chromatography.

[0119]2. Crosslinking reaction It was obtained in this way, the mixture of adipic acid diamine (it is 0.5g in 100 cc) in the polymer solution prepared according to the process 3 of Example 1, a 0.8-g plasticizer, and 0.6 cc of methanol was mixed, and the coat was carried out on the PET film. This was heated for 20 minutes at 80 **, it was successively neglected at 60 ** for 24 hours, and crosslinking reaction was advanced. The selected plasticizers were the isopropyl myristate and methyl oleate.

[0120]3. Physical properties of oil gel adhesives The physical properties of two adhesives were measured. The result is shown in the following table 16.

[0121][Table 16]

油性物質	特性	厚さ (μ m)	接着強度 (g/20mm)
イソプロピル ミリステート	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性 紙剥性なし	9 0	8 0
メチル オレエート	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性 紙剥性なし	8 5	9 5

[0122]Example 10: Desirable bridge construction enclitic adhesive scale-up They are as follows the method of scaling up the first bridge construction enclitic adhesive for industrial production.

Reactor: Inner volume of 300 l. provided with the heating system and reflux condenser system which can be overheated to 120 **, and a **2 ** temperature C-system.

The first process of a polymerization (85 **, 6 hours)

[0123]The monomer, solvent, and initiator which are given are as follows. : (kg)

BA (butyl acrylate) 23.22EHA. (2-ethylhexyl acrylate) 22.6DAAM. (Diacetone acrylamide) 15.6VAc (vinyl acetate) 3.0TEGDMA (tetraethylene glycol dimethacrylate) 0.12Perhexa MC 0.12 ethyl acetate 44 toluene 22.4 [0124]The second process (105 **, 6 hours)

9.2 kg of MMA and 40 kg of toluene were added to the mixture after the first process, and the polymerization was continued.

After the polymerization of two processes, an initiator is consumed nearly thoroughly and becomes a part of produced polymer. Based on decomposition data and a reaction condition, the residue of an initiator is calculated as it is less than 10 ppm.

[0125]Example 11: Alternative constituent monomer composition and reaction condition The monomer composition of three sorts of further adhesive polymer is shown in the following table 17. A number

shows weight (g).
[0126][Table 17]

モノマー	A	B	C
B A	2 3 . 2	2 3 . 2	2 3 . 2
2 E H A	2 2 . 6	2 2 . 6	2 2 . 6
D A A M	1 5 . 6	1 0	5
T E G D M A	0 . 1 2	0 . 1 2	0 . 1 2
V a c	3	3	3
M M A	9 . 2	9 . 2	9 . 2

[0127]Solvents were ethyl acetate and a mixture of toluene (60+20) (g). The initiator was 0.01-g Perhexa MC. Reaction temperature was 90 **. Reaction time was 15 hours.

[0128]Example 12: Crosslinking reaction and physical-properties crosslinking reaction The adhesives of Example 9 are used, Except for the point which uses 0.8-g IPM or methyl oleate, and 0.6 ml of methanol underwater adipic acid diamine (it is 0.5g in 100 ml [methanol 70 and water 30]), the adhesive polymer solution was prepared by the same method as the thing of Example 1. The above-mentioned solution was mixed, the coat was carried out to the PET film, subsequently it was heated for 20 minutes at 80 **, it was neglected at 60 ** after that for 24 hours, and bridge construction was completed.

As reference, the bridge construction-ized sample which does not contain a plasticizer was also prepared and measured the physical properties.

[0129]Physical properties Each sample was applied to the bakelite peel strength examination.

Application on * paper, and the removal examining method The fragment of the sample was applied to the newspaper. Subsequently, roller of a 300-g load It moved forward and backward on it, and the fragment was stuck on paper. The sample was removed after that and **** of existence of residual adhesives in the paper and (1) (2) adhesives was observed.

The result is shown in the following tables 18-23.

[0130][Table 18]

ポリマー (E D X - 1)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μ m)	接着強度 (g / 25 mm)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	9 0	5 0
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	8 5	5 5
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	8 0	7 5 0

[0131][Table 19]

ポリマー (E D M X - 1)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μ m)	接着強度 (g / 25 mm)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	9 5	6 0
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	8 5	6 0
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	8 5	1 1 5 0

[0132][Table 20]

ポリマー (EBDX-1)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ	接着強度
		(μ m)	(g/25mm)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	70	65
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	85	75
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	90	850

[0133][Table 21]

ポリマー (EBDMX-1)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μ m)	接着強度 (g/25mm)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	100	70
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	90	70
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	85	1250

[0134][Table 22]

ポリマー (E B D X - 2)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μ m)	接着強度 (g / 25 mm)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	80	60
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	80	75
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	85	1350

[0135][Table 23]

ポリマー (E B D M X - 2)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μ m)	接着強度 (g / 25 mm)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	85	75
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	100	75
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	80	1450

[0136] Example 13 Change of the quantity of a changing [change the quantity of a plasticizer and]-peel strength (I) plasticizer Adhesives were prepared according to Example 1. The quantity of the plasticizer was shown in Table 24. In all, two lots were prepared about each of seven different adhesives.

[0137][Table 24]

接着剤ロット	1	2	3	4	5	6	7
接着剤 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
リスチン酸イソプロピル (g)	1.2	0.8	0.6	0.4	0.2	0.1	0
架橋剤 (mg)	5	5	5	5	5	5	5
剥離強度 (kg/2.5cm)	0.025 0.02	0.025 0.02	0.025 0.025	0.05 0.07	0.12 0.11	0.17 0.20	0.60 0.55

[0138]Bakelite 180 degree peel strength examination peel strength covered each sample with 25-mm width and 100-mm length to PET Kataue, and measured it by applying a piece to a bakelite plate. Subsequently, the roller by which load was carried out at 300 g was rotated forward and backward, and the sample was secured on the plate. After that, the sample exfoliated the speed for 300-mm/at the angle of 180 degrees, and measured exfoliation power. Unless it specifies, exfoliation power is measured by this examination here.

[0139]The quantity of a plasticizer is one of the greatest elements which affects the physical property of a tape. In this case, the reduction by IPM makes the peel strength of a tape increase clearly.

[0140](2) Quantity of a cross linking agent Table 25 summarizes a formula and peel strength of a tape when changing the quantity of a cross linking agent and IPM. The quantity of a plasticizer and a cross linking agent is as having described.

[0141][Table 25]

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
接着剤 (g)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
IPM(G)	0.8	0.8	0.8	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
架橋剤 (mg)	4	3	2	3	2	1.5	1.25	3	2	1.5	1.25
剥離強度 (kg/2.5cm)	27	25	40	47	55	70*	80*	47	63	97*	107*

*は、いくつかの接着剤が試験後にベークライトに残ることを示す。

[0142]When the quantity of a cross linking agent decreases, the cross linking agent density of a tape decreases and it is found that softer adhesives come to have stronger peel strength.

Good peel strength and the highest adhesive combination are the cases of the adhesives 5 and 9 in Table 25.

[0143][Example 14] Diethylenetriamine as a cross linking agent The oil gel tape was prepared using the adhesives B from Example 11. The cross-linking condition was carried out as Example 12 described it, but diethylenetriamine was used instead of adipic acid diamine. Diethylenetriamine dissolved in methanol and the quantity of the solution which formed and used the 2%w/w solution contained this 20-mg cross linking agent.

A result is shown in Table 26.

[0144][Table 26]

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (um)	接着強度 (g/25mm)
リシン酸イソロビル	(軟らかく穏やか感触) 除去したとき接着剤が残存せず紙が離れない	700	30
オレイン酸メチル	(軟らかく穏やか感触) 除去したとき接着剤が残存せず紙が離れない	65	35

[0145][Example 15] Diethylenetriamine was used for the adhesives from the ISMN patch example 10 instead of adipic acid diamine, and the bridge was constructed according to Example 12 except having added the isosorbide mono- nit rate of 0.1 g, and 0.05 g of glycerine monolaurate.

[0146][Example 16] ISMN patch (comparison)

The patch was prepared like Example 8 except not using IPM.

[0147][Example 17] Physical characteristic In vitro drugs discharge of the adhesives of Examples 15 and 16, adhesion, and other physical characteristics are summarized to the following table 27.

[0148][Table 27]

	特性	実施例 15 からのパッチ	実施例 16 からのパッチ
1	ラット皮膚上に 24 時間 (mg/cm ²) 置いたときの放出された ISMN の量	0.34	0.21
2	接着強度 (g/25mm)	70	450
3	紙の剥離	無	有
4	剥離したときの接着剤残存	無	無
5	再適用性	有	無

[0149][Example 18] TETORO sterone patch In the adhesives from Example 10, the bridge was constructed according to Example 12 except having added 0.1 g of testosterone, and 0.05 g of lauric acid diethanolamide, using 0.6-g IPM as a plasticizer.

[0150][Example 19] Testosterone patch (comparison)

The patch was prepared like Example 18 except not using IPM.

[0151][Example 20] In vitro drugs discharge of the adhesives of the physical characteristic examples 18 and 19, adhesion, and other physical characteristics are summarized to the following table 28.

[0152][Table 28]

	特性	実施例18からのパッチ	実施例19からのパッチ
1	ラット皮膚上に24時間 (mg/cm ²) 置いたときの放出されたISMNの量	1.03	0.77
2	接着強度 (g/25mm)	90	650
3	紙の剥離	無	有
4	剥離したときの接着剤残存	無	無
5	再適用性	有	無

[0153][Example 21] Reproduction examination In the adhesives from Example 10, the bridge was constructed according to Example 12, using 0.6-g IPM as a plasticizer. As contrast, the dressings (Nichiban Co., Ltd. made in Japan) from Japanese FARUMA copia was used.

The tape was applied to the human forearm, about 30 minutes afterward, removed them and measured adhesive strength. The tape was applied to the portion from which a forearm differs again, and was removed about 30 minutes afterward. This operation was repeated 3 times.

A result is shown in drawing 29. [0154][Table 29]

試料	接着強度 (mg/25cm)		
	1回目	2回目	3回目
オイルゲル	50	45	45
ニチバンばんそ うこう	120	15	0

[0155][Example 22] Hydroquinone patch In the adhesives from Example 10, the bridge was constructed according to Example 12 except having added 0.15 g of hydroquinone, using 0.6-g IPM as a plasticizer.

[0156][Example 23] Hydroquinone patch (comparison)

The patch was prepared like Example 22 except not using IPM.

[0157][Example 24] Physical characteristic In vitro drugs discharge of the adhesives of Examples 18 and 19, adhesion, and other physical characteristics are summarized to the following table 30.

[0158][Table 30]

	特性	実施例8からの パッチ	実施例9からの パッチ
1	ラット皮膚上に24時間 (mg/cm ²)置いたときの放出 されたISMNの量	3.2	0.4
2	接着強度 (g/25mm)	75	450
3	紙の剥離	無	有
4	剥離したときの接着剤残存	無	無
5	再適用性	有	無

[0159][Example 25] To 2 l. of glassware provided with an agitator, heating apparatus, the thermometer, and the flowing-back concentrator. 232 g of butyl acrylate, 226 g of 2-ethylhexyl acrylate, 100 g of diacetone acrylamide, 1.2 g of tetraethylene glycol dimethacrylate, 30 g of vinyl acetate, and 92 g of methyl methacrylate were put in. It succeeded to the solvent which consists of 600-g ethyl acetate and 200 g of toluene, and added. PerhexaMC (0.1g) was added, the polymerization was started and 80 ** of solutions were heated for 15 hours.

It mixed with 5.0 g of methyl oleate, and 1.0 g of 2% diethylenetriamine / methanol solution, and the 21.7-g sample (10.0g of adhesive polymer is included) of the obtained solution was applied to the PET film, and was heated for 20 minutes 80 **. the adhesives layer which constructed the bridge selectively is poured and there are many at a PET discharge liner -- 60 degrees was neglected for 24 hours and bridge construction was completed. It succeeded to the sheet and it was cut on the tape of 2.5-cm width and 10-cm length.

The same tape was prepared without the plasticizer for the comparison sample. The tape of both which were obtained was applied to the surface of the fiberboard-corrugated (10x2.5 cm) box. Subsequently, the roller to which the load of 300 g was applied was rotated forward and backward, and the surface adhesion sample was ensured. The sample was neglected for two weeks to the room temperature, and, subsequently it exfoliated. The remaining adhesives, the remainder of paper, and adhesive strength were evaluated as follows.

[0160][Table 31]

試料	剥離の現象	接着剤の厚さ (um)	接着強度 (g/25mm)
可塑剤あり	剥がしたとき接着剤が残存せず 剥がしたとき紙が離れない 波型段ボール箱に再生可能	80	95
可塑剤なし	剥がしたとき接着剤が残存せず 剥がしたとき紙が離れる 波型段ボール箱に再生不可	85	650

[0161]The useful thing of adhesives of this invention is clear to such application.

ADHESIVES**Publication number:** JP2002535475 (T)**Publication date:** 2002-10-22**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

- International: A61F13/02; A61K9/70; A61L15/58; C08F220/18;
C08F220/58; C08F293/00; C09J7/02; C09J11/02;
C09J125/14; C09J131/04; C09J133/06; C09J133/12;
C09J133/20; C09J133/26; C09J139/06; C09J153/00;
C09J201/00; A61F13/02; A61K9/70; A61L15/16;
C08F220/00; C08F293/00; C09J7/02; C09J11/02;
C09J125/00; C09J131/00; C09J133/06; C09J133/18;
C09J133/24; C09J139/00; C09J153/00; C09J201/00; (IPC1-
7); C09J201/00; A61F13/02; A61K9/70; C08F220/18;
C08F220/58; C08F293/00; C09J7/02; C09J11/02;
C09J125/14; C09J131/04; C09J133/06; C09J133/12;
C09J133/20; C09J133/26; C09J139/06; C09J153/00

- European: A61K8/02C; A61K9/70E; A61L15/58M; A61Q19/00;
C09J7/02FD

Application number: JP20000596094T 20000131**Priority number(s):** GB19990002063 19990129; GB19990027922 19991125;
WO2000GB00273 20000131**Also published as:**

WO0044846 (A1)
US6632906 (B1)
NZ513808 (A)
NO20013691 (A)
MXPA01007702 (A)
HU0201621 (A2)
EP1165716 (A1)
EP1165716 (B1)
CZ20012733 (A3)
CA2360195 (A1)
BR0007851 (A)
AU2121600 (A)

<< less

Abstract not available for JP 2002535475 (T)

Abstract of corresponding document: WO 0044846 (A1)

An adhesive material is suitable as a bioadhesive and comprises an adhesive polymer and a plasticiser therefor, wherein the adhesive is cross-linked, characterised in that the adhesive comprises ketone groups cross-linked by a polyamine cross-linking agent. Such adhesives have good cohesion and low dermal irritation.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C09J 133/04, 151/00, A61L 15/58, A61K 9/70		A1	(11) International Publication Number: WO 00/44846 (43) International Publication Date: 3 August 2000 (03.08.00)
(21) International Application Number: PCT/GB00/00273 (22) International Filing Date: 31 January 2000 (31.01.00)		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Priority Data: 9902063.8 29 January 1999 (29.01.99) GB 9927922.6 25 November 1999 (25.11.99) GB			
(71) Applicant (for all designated States except US): STRAKAN LIMITED [GB/GB]; 45 Queen Anne Street, London W1M 9EA (GB).			
<p>(72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): KAMIYAMA, Fumio [JP/JP]; 1-283, Wakiyama, Enmyoji, Oyamazaki-town, Kyoto (JP).</p> <p>(74) Agent: LORD, Hilton, David; Marks & Clerk, 57-60 Lincoln's Inn Fields, London WC2A 3LS (GB).</p>			<p>Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i></p>
<p>(54) Title: ADHESIVES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>An adhesive material is suitable as a bioadhesive and comprises an adhesive polymer and a plasticiser therefor, wherein the adhesive is cross-linked, characterised in that the adhesive comprises ketone groups cross-linked by a polyamine cross-linking agent. Such adhesives have good cohesion and low dermal irritation.</p>			